Über die Synthese von 3-(p-Amino-benzol-sulfonamido)-pyrazolo (4,3-c) pyrazolen

---

von

Karl Ludwig Fichtner

aus Füssen/Allgäu

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548813_0003

Über die Synthese von 3-(p-Amino-benzol-sulfonamido)-pyrazolo(4,3-c)pyrazolen

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur
Erlangung des Doktorgrades
vorgelegt von

Karl Ludwig Fichtner

aus

Füssen/Allgäu

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Tag der mündlichen Prüfung: 24. November 1965.

Dekan: Universitätsprofessor Dr. E. W i r t h

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. R. Pfleger

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. Dann

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Univ. Professor Dr. R o b e r t P f l e g e r , danke ich herzlichst für die Anregung dieser Arbeit, seine stets fördernde Anteilnahme an ihrem Fortgang und die vielen wertvollen Hinweise, die er mir dabei gab.

Zur besseren Lesbarkeit ist am Ende der Arbeit eine Tabelle mit der Bezifferung der Verbindungen und ihren Strukturformeln beigefügt.

Zur Bezeichnung gebräuchlicher Arzneimittel wurden die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlenen Freinamen (I.N.N.: Recommended International non-proprietary names) gewählt und zwar die deutsche Form, die aus der englischen unter Wegfall der Endsilbe e gebildet wird. Lediglich die bei Prüfung der dargestellten Sulfonamide auf ihre antibakterielle Wirksamkeit als Vergleichssubstanzen verwendeten Sulfonamide sind mit ihrer geschützten Firmenbezeichnung angeführt.

Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil — Seite

Einleitung 1

Abschnitt I : Versuche zur Verbesserung der Triazenmethode zur Darstellung von Pyrazolo-(4,3-c)pyrazolen 8

Abschnitt II : Darstellung der 3-Amino-pyrazolo-(4,3-c)pyrazole 13

1.) Darstellung des 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)-pyrazols 15

2.) Darstellung des 1,4-Dimethyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazols 25

3.) Darstellung des 1-(bzw.2-)Phenyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazols 31

Spektren 40

Abschnitt III : Darstellung der Sulfonamide 42

Untersuchung der dargestellten Sulfonamide auf antibakterielle Wirksamkeit in vitro 47

Experimenteller Teil

Beschreibung der Verbindungen 50

Zusammenfassung 87

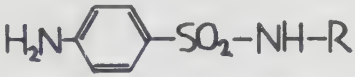
Angabe von Unterlagen 89

Literaturverzeichnis 90

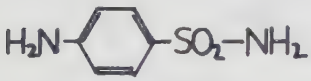
Lebenslauf 92

Einleitung

Die heute gebräuchlichen, antibakteriell wirksamen Sulfonamide besitzen die allgemeine Formel A



und sind damit Derivate des einfachen Sulfanilamids. Die einzige Ausnahme stellt das Mafenid dar; in ihm haftet die Aminogruppe nicht am Benzolkern, sondern ist von ihm durch eine CH_2-Gruppe getrennt.

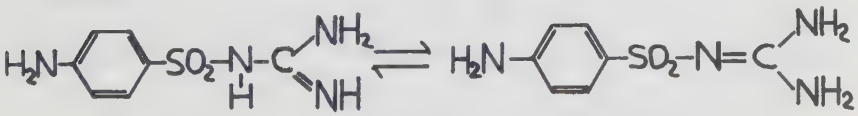


Sulfanilamid

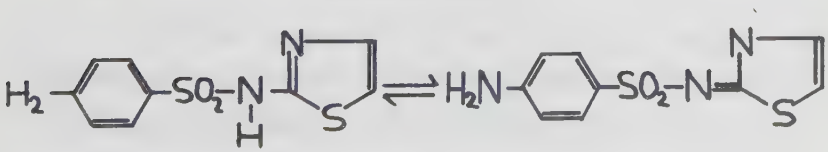
Mafenid

In der Formel A bedeutet R: H (= Sulfanilamid), Acyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit mindestens einem Stickstoffatom im Ring.

Abgesehen vom Sulfanilamid und Mafenid, sind die wirksamen Sulfonamide zu einer Tautomerie fähig, wie sie am Beispiel des Sulfaguanidins und Sulfathiazols gezeigt wird:



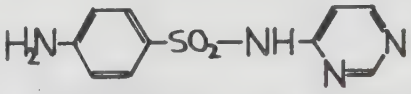
Sulfaguanidin



Sulfathiazol

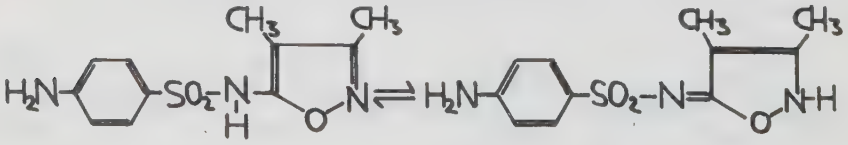
Für die heterocyclischen Sulfonamide (R = Heterocyclus mit einem oder mehreren N-Atomen) wurde als allgemeine Gesetzmäßigkeit[1] festgestellt: Nur solche Sulfonamide sind gut wirksam, in denen die Sulfanilamidogruppe in Nachbarschaft zum ringständigen N-Atom steht, und die wenigstens formal zu der eben erwähnten Tautomerie fähig sind.

Allerdings können auch Sulfonamide, welche diese Bedingungen erfüllen, unwirksam sein, wie z. B. das 4-Sulfapyrimidin[1]:



4-Sulfapyrimidin

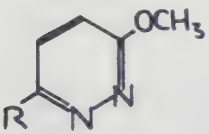
Das einzige Handelsprodukt, das bei guter Wirksamkeit die erste erwähnte strukturelle Bedingung nicht erfüllt, ist das Sulfisoxazol, in dem sich die Sulfanilamidogruppe nicht in Nachbarschaft zum Stickstoff, sondern zu einem ringständigen Sauerstoffatom befindet; die formale Tautomeriefähigkeit ist allerdings vorhanden:



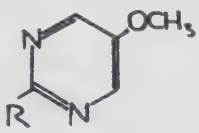
Sulfisoxazol

Im Zuge weiterer Forschungen auf dem Gebiete der Sulfonamide wurden in den letzten Jahren Depot-Sulfonamide entwickelt. Es handelt sich bei diesen um Präparate, von denen täglich nur noch eine Tablette erforderlich ist,

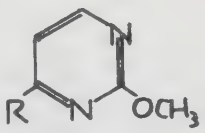
um einen ausreichend hohen Blutspiegel zu erzielen. Die Ausscheidung der Depot-Sulfonamide ist deutlich verzögert. Als Beispiele seien genannt: Sulfamethoxypyridazin, Sulfamethoxydiazin, Sulfadimethoxin. Sulfaphenazol, Sulfadimethyloxazol und Sulfamethyldiazin.



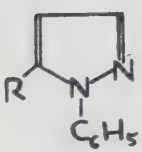
Sulfamethoxypyridazin



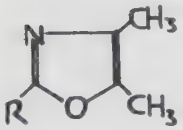
Sulfamethoxydiazin



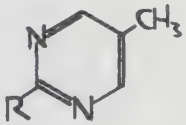
Sulfadimethoxin



Sulfaphenazol

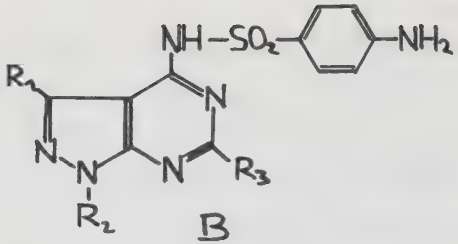


Sulfadimethyloxazol



Sulfamethyldiazin

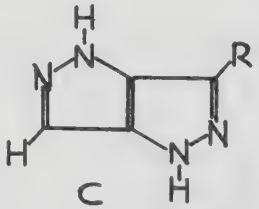
Bei den bisher erwähnten heterocyclischen Sulfonamiden handelt es sich um Verbindungen mit einfachem Ringsystem; Sulfonamide mit kondensierten heterocyclischen Ringsystemen wurden bisher nur gelegentlich dargestellt und getestet. So besitzen z. B. Pyrazolo-pyrimidin-Sulfonamide vom Typ B[2] antibakterielle Wirksamkeit:



B

R = Alkyl oder Cycloalkyl

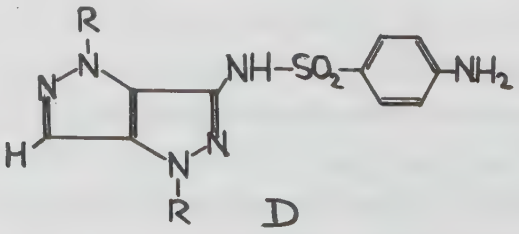
Da nun H. Markert im Laufe seiner Dissertationsarbeit[3], Derivate des bisher unbekannten Pyrazolo(4,3-c)-pyrazols mit der allgemeinen Struktur C beschrieben hatte



C

R = H oder Methyl oder Carboxyl

und andererseits das Pyrazolderivat Sulfaphenazol zu den wertvollen Depot-Sulfonamiden gehört, erschien es von Interesse, Sulfonamide zu synthetisieren, denen das kondensierte Ringsystem des Pyrazolo(4,3-c)pyrazols zugrunde liegt, d. h. Sulfonamide, die sich vom 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)-pyrazol ableiten (D):



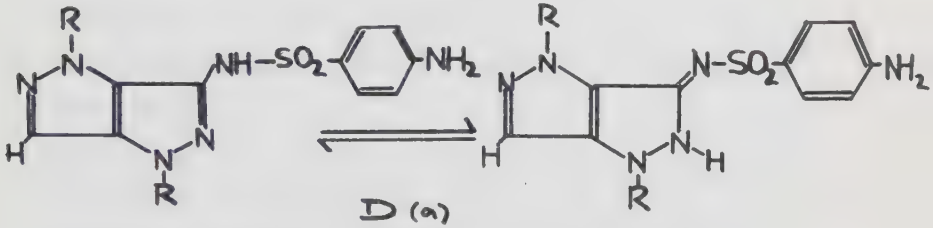
D

R = H oder Methyl oder Phenyl

Diese Verbindungen würden den bei heterocyclischen Sulfonamiden festgestellten Gesetzmäßigkeiten entsprechen:

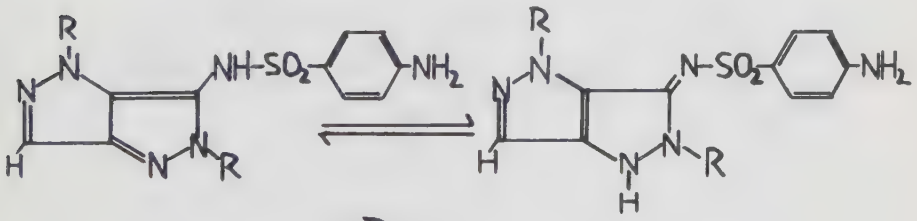
a) Die Sulfanilamido-Gruppe steht in Nachbarschaft zu einem heterocyclischen Stickstoff-Atom.

b) Die Verbindungen sind formal zu der auf Seite 1 beschriebenen Tautomerie befähigt.

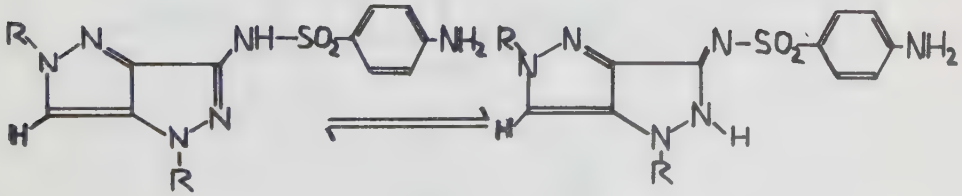


D (a)

Dabei ist zu beachten, daß bei der Synthese von substituierten Verbindungen dieser Art (R = Alkyl oder Phenyl) Isomere entstehen können; aber auch diese isomeren Verbindungen entsprechen obigen Forderungen:



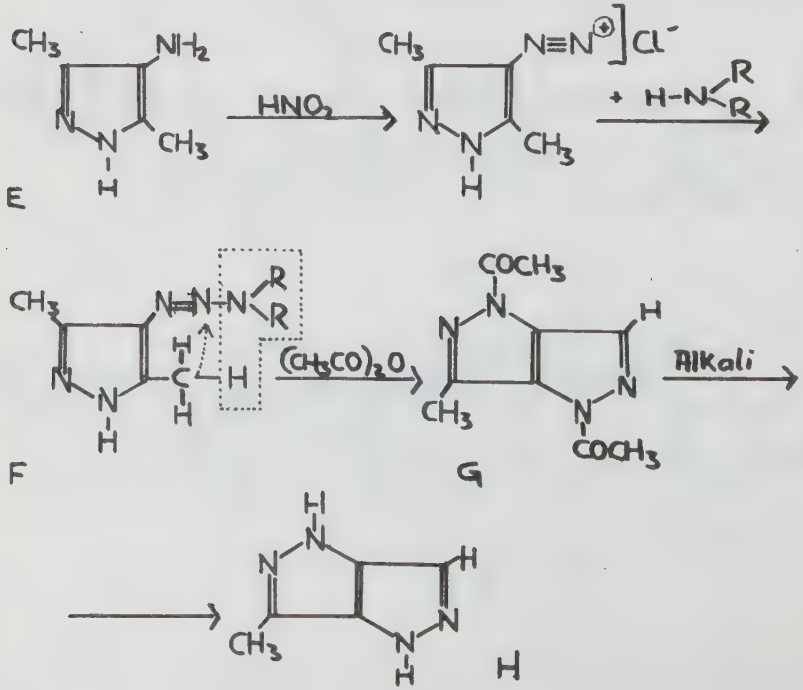
D (b)



D (c)

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte nun die Synthese von Sulfonamido-Derivaten des Pyrazolo(4,3-c)pyrazols ohne Berücksichtigung der wirklich vorliegenden Struktur a, b oder c der obigen Formulierung in Angriff genommen werden.

Die Arbeit basiert auf der Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-Synthese nach der Triazenmethode, wie sie in der Dissertationsarbeit von H. Markert beschrieben ist. Man geht dabei aus von einem 4-Amino-3(5)-methyl-pyrazol (E), diazotiert es und überführt es mit Dialkylamin in das Triazen (F). Beim Erhitzen von F mit Acetanhydrid erfolgt Ringschluß unter gleichzeitiger Acetylierung und Abspaltung von Dialkylamin. Das auf diese Weise entstandene acetylierte Pyrazolo(4,3-c)pyrazol (G) wird durch Kochen mit Alkali zum Pyrazolo(4,3-c)pyrazol (H) verseift:



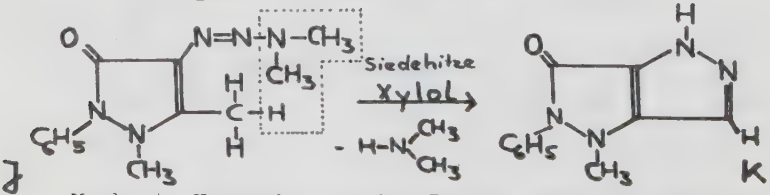
Zunächst sollte festgestellt werden, ob sich die erwähnte Triazenmethode zur Darstellung von Pyrazolo(4,3-c)-pyrazolen noch erweitern bzw. hinsichtlich der Ausbeute noch verbessern läßt (Abschnitt I), wobei das Hauptziel der Arbeit in der Synthese von 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)-pyrazolen bestand (Abschnitt II). Das Endziel der Arbeit war die Überführung solcher 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazole in die Sulfonamido-Derivate (Abschnitt III) und die Untersuchung dieser Verbindungen auf ihre antibakterielle Wirksamkeit.

Abschnitt I :

Versuche zur Verbesserung der Triazenmethode zur Synthese von Pyrazolo(4,3-c)pyrazolen

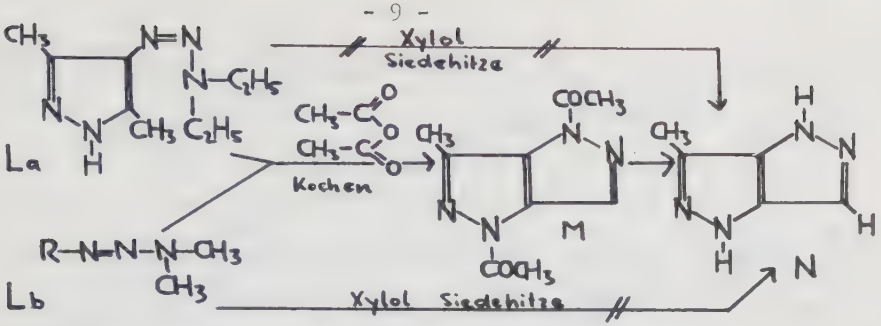
Die bisher noch wenig beachtete Synthese von Pyrazolo(4,3-c)pyrazolen nach der Triazenmethode führte zunächst zu Versuchen, auch ähnliche Triazene wie die von Markert angewandten Dimethyl- und Diäthyl-amino-azo-pyrazole durch Erhitzen mit Acetanhydrid zu Pyrazolo(4,3-c)pyrazolen zu cyclisieren. Insbesondere sollte untersucht werden, ob Substituenten am endständigen Stickstoff der Triazengruppe eine besondere Bedeutung bei dem Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-Ringschluß zukommt.

F. Stolz[4] hatte aus dem 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethyl-amino-azo-pyrazolon(5) (J) durch Erhitzen in siedendem Xylol das 1-Methyl-2-phenyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazolon(3) (K) in guter Ausbeute erhalten:

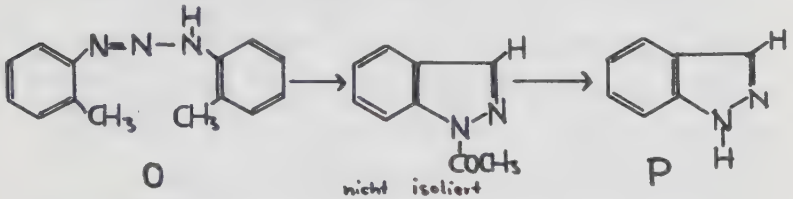


J K

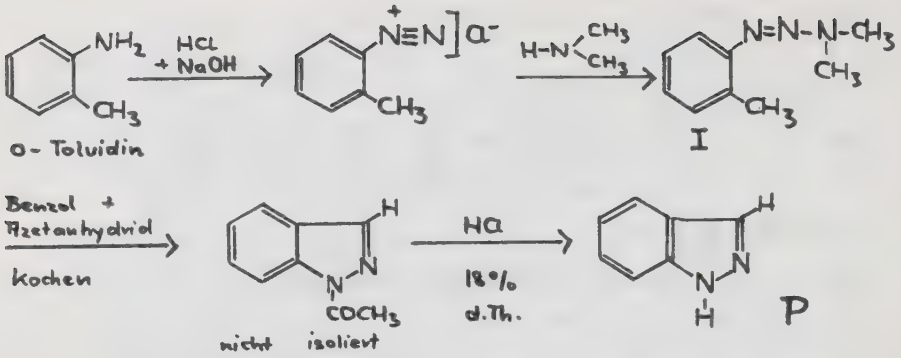
Markerts Versuch, aus dem 3,5-Dimethyl-4-diäthyl-amino-azo-(bzw. dimethyl-amino-azo-)pyrazol (L a und b) auf die gleiche Weise wie Stolz durch Erhitzen in Xylol das 3-Methyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol darzustellen, mißglückte[3]. Beim Erhitzen von L in siedendem Acetanhydrid dagegen gelang der Ringschluß zum Diacetylprodukt M, das sich mit Ammoniak zum gewünschten 3-Methyl-pyrazolo(4,3-c)-pyrazol (N) verseifen ließ.



Eine derartige Umsetzung war in der Literatur nur einmal beschrieben worden: F. Heusler[5] erhielt bei der Einwirkung von Acetanhydrid auf 2,2'-Dimethyl-amino-azobenzol (O), gelöst in der fünffachen Menge Benzol, und anschließende Verseifung mit Salzsäure (ohne Isolierung des Acetylproduktes) in 5 %iger Ausbeute Indazol (P):



Zur Orientierung wurde nun versucht, das Indazol (P) aus einem Dialkyltriazen zu gewinnen, um festzustellen, ob sich die Dialkylamino-Gruppierung gegenüber der Monoaryl-Gruppierung für den Ringschluß günstiger auswirkt. Durch Diazotierung des o-Toluidins und Umsetzung des Diazoniumsalzes mit Dimethylamin wurde das bislang noch unbekannte o-Dimethylamino-azo-toluol (I), ein gelbes, im Wasserstrahlvakuum unzersetzt destillierbares Öl, erhalten. I wurde analog der Heusler'schen Methode mit Benzol und Acetanhydrid zum Sieden erhitzt. Dann wurde mit Salzsäure verseift und nach Alkalisierung das Indazol durch Wasserdampfdestillation und Ausschütteln des Destillats mit Äther isoliert.



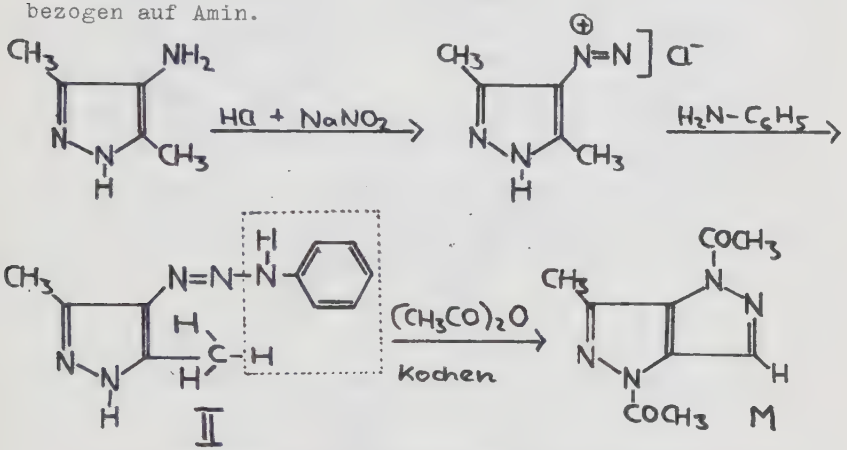
Die Ausbeute belief sich auf 18 % d. Th., bezogen auf Triazen I. Sie beträgt also fast das Vierfache der Heusler'schen Methode.

Es sei nebenbei erwähnt, daß das auf dem gleichen Wege unter Verwendung von Monomethylamin dargestellte, ölige, rohe o-Monomethyl-amino-azo-toluol beim Versuch, es durch Vakuumdestillation zu reinigen, explodierte. Da die Indazolsynthese nur am Rande interessierte, wurde auf die Umsetzung des rohen Monomethyltriazens verzichtet.

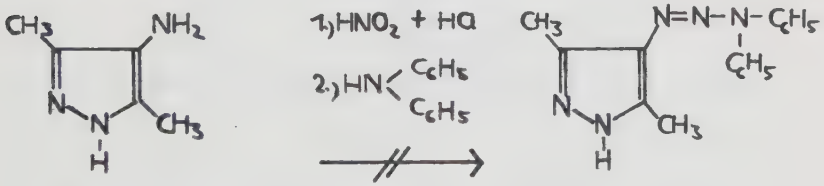
Es war auf Grund obiger Feststellungen bei der Indazolsynthese zu vermuten, daß auch beim 3,5-Dimethyl-4-aminopyrazol das Monoaryltriazen schlechtere Ausbeuten an 3-Methyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol liefern würde, als die von Markert dargestellten Dialkyltriazene L a und L b (S. 8 / 9). Dennoch wurde die folgende Versuchsreihe durchgeführt, um zu klären, unter welchen weiteren Bedingungen der Pyrazolo-(4,3-c)pyrazol-Ringschluß möglich ist.

Außer der Darstellung des Monoaryltriazens (durch Umsetzung des diazotierten Amins mit Anilin) wurde auch die Darstellung eines Diaryltriazens (mittels Diphenylamin) und eines Monoalkyltriazens (mittels Methylamin) versucht:

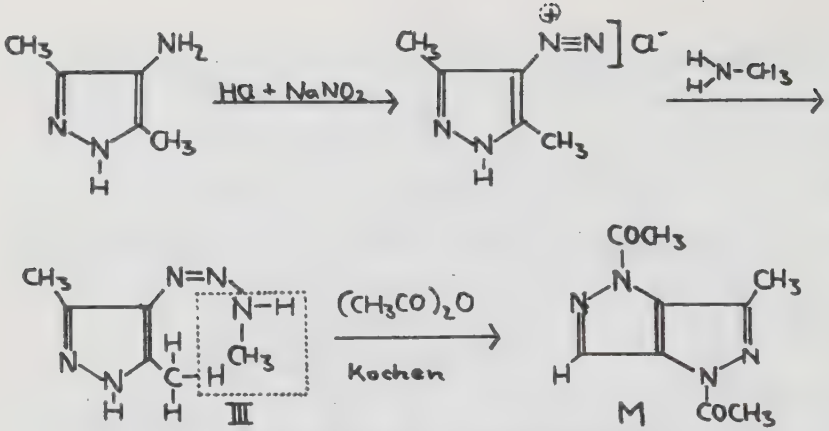
Aus dem diazotierten 3,5-Dimethyl-4-amino-pyrazol und Anilin wurde das 3,5-Dimethyl-4-phenylamino-azo-pyrazol (II) erhalten. Da seine Reinigung nicht gelang, wurde es als Rohprodukt mit Acetanhydrid in der Siedehitze umgesetzt. Dabei entstand das erwartete 1,4-Diacetyl-3-methyl-pyrazolo-(4,3-c)pyrazol M; die Ausbeute betrug aber nur 7 % d. Th., bezogen auf Amin.



Bei Verwendung von Diphenylamin statt Anilin konnte das gewünschte Diphenyl-triazen nicht erhalten werden:



Mit Methylamin entstand das 3,5-Dimethyl-4-methyl-amino-azo-pyrazol (III). Auch III konnte nicht gereinigt werden und mußte deshalb als Rohprodukt mit Acetanhydrid umgesetzt werden. Die Ausbeute an erwartetem M betrug hier nur 3 % d. Th. bezogen auf Amin.



III M

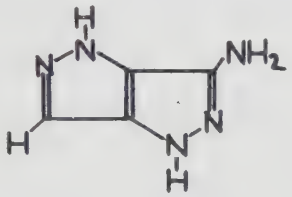
Es hat sich also aus diesen Versuchen gezeigt, daß die Cyclisierung der Triazene zu Pyrazolo(4,3-c)pyrazolen im Falle der N-dialkyl-substituierten Triazene optimal verläuft.

Abschnitt II :

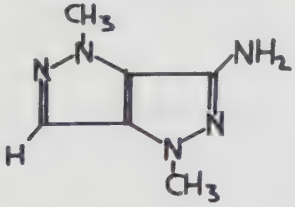
Darstellung der 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazole

Der wichtigste Syntheseabschnitt war die Darstellung von Aminoverbindungen aus der Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-Reihe. Das Ziel dieses Abschnitts bestand in der Synthese folgender Verbindungen:

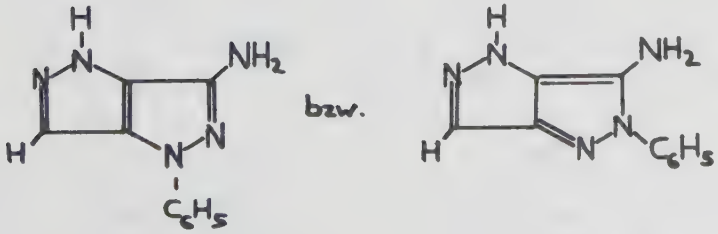
1.) Des 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazols:



2.) Des 1;4-Dimethyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazols:



3.) Des 1-(bzw. 2-)Phenyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazols:



Diese beiden letzten Verbindungen sollten dargestellt werden, um bei den entsprechenden Sulfonamid-Derivaten den Einfluß von Substituenten an den ringständigen Stickstoffatomen auf die eventuelle Wirksamkeit zu ermitteln.

1.) Darstellung des 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazols

Die gebräuchlichsten Methoden zur Darstellung von aromatischen Aminen sind:

a) Die Nitrierung und nachfolgende Reduktion des Nitrokörpers.

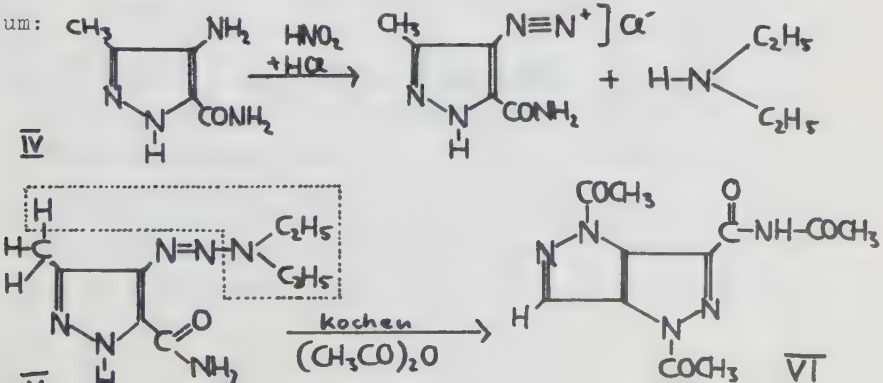
b) Der Hofmann'sche Abbau des Säureamids.

c) Der Curtius'sche Abbau des Säureazids.

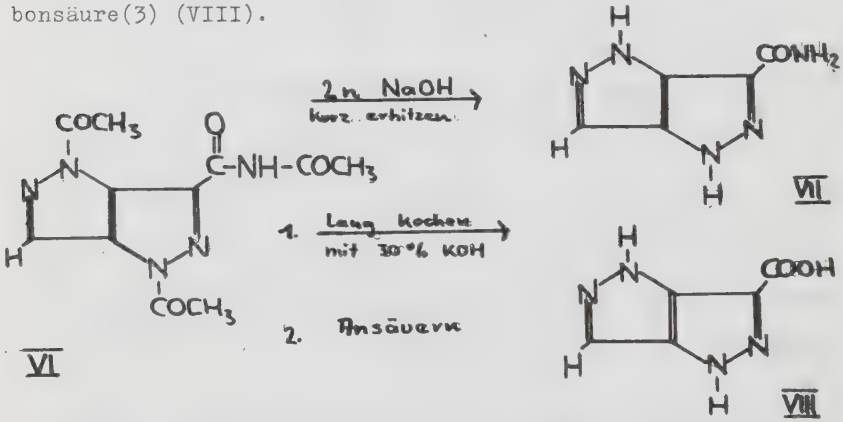
a) Die erste Methode kam zur Darstellung des 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazols nicht in Frage, da sich, wie schon Markert in seiner Dissertation[3] festgestellt hat, die Pyrazolo(4,3-c)pyrazole bei der Nitrierung völlig zersetzen.

b) Das für den Abbau nach Hofmann erforderliche Pyrazolo-(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-amid, sowie die entsprechende freie Carbonsäure, hat Markert in seiner Dissertation bereits beschrieben.

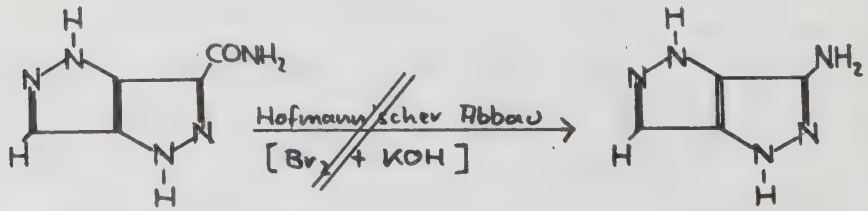
Er diazotierte zu diesem Zweck das 3-Methyl-4-amino-pyrazol-carbonsäure(5)-amid (IV), führte das Diazoniumsalz mit Diäthylaminlösung in das Triazen (V) über und wandelte dieses mit Acetanhydrid in der Siedehitze in das 1,4-Di-acetyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-(N-acetyl)-carbonamid(3) (VI) um:



VI überführte er durch kurzes Erhitzen mit verdünnter Natronlauge in das Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-amid (VII). Durch mehrstündiges Kochen von VI mit 30 %iger Kalilauge erhielt er die freie Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3) (VIII).

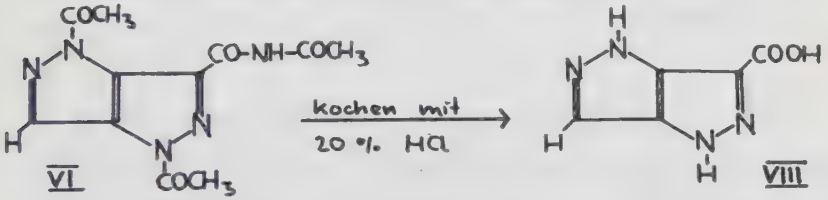


Das Amid VII wurde nun durch Hofmann'schen Abbau mit Kalilauge und Brom in das 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol oder dessen Bromierungsprodukt überzuführen versucht. Alle derartigen Versuche blieben jedoch ohne Erfolg; es fiel lediglich eine braune schwerschmelzbare Substanz an, die nicht näher identifiziert werden konnte.



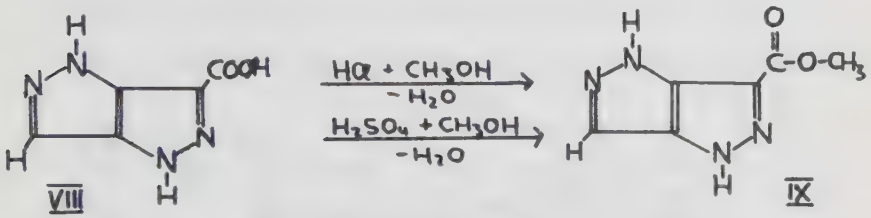
c) Die Synthese des 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazols durch Abbau nach Curtius machte die Darstellung des Säureazids notwendig, zu der der übliche Weg (Carbonsäure— Ester— Hydrazid— Azid) beschritten wurde.

H. Markert hatte bei der alkalischen Verseifung der Substanz VI zur Carbonsäure VIII eine Ausbeute von 68 % d. Th. erzielt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde nun gefunden, daß die Verseifung mit Salzsäure eine wesentlich bessere Ausbeute (92 % d. Th.) ergibt:



VI VIII

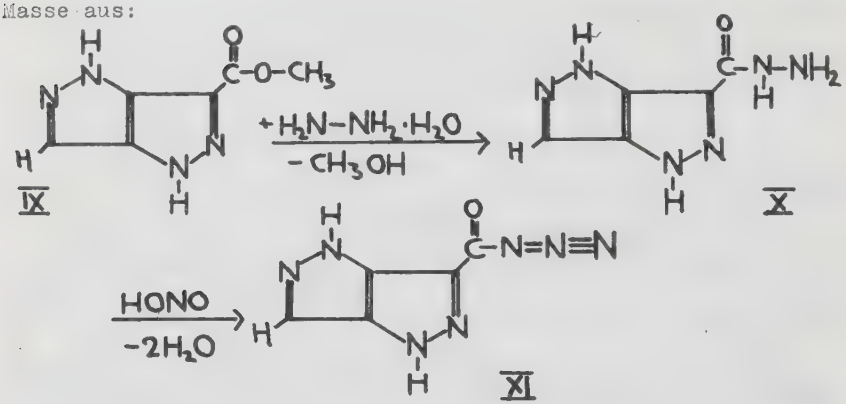
Aus VIII wurde nun durch Veresterung mit Methanol der Methylester IX hergestellt. Dies gelang durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Suspension von VIII in Methanol oder durch Erhitzen von VIII mit Methanol unter Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure. Die Ausbeuten waren bei beiden Verfahren sehr gut.



VIII IX

Zur Umwandlung in das Hydrazid wurde IX mit überschüssigem Hydrazinhydrat erhitzt. Das erwartete Hydrazid (X) kristallisierte beim Erkalten in langen, feinen Nadeln aus. Zur Überführung in das Azid (XI) wurde X in Salzsäure gelöst und unter Eiskühlung mit wässriger Natriumnitritlösung

versetzt. XI fiel augenblicklich als farblose, voluminöse Masse aus:

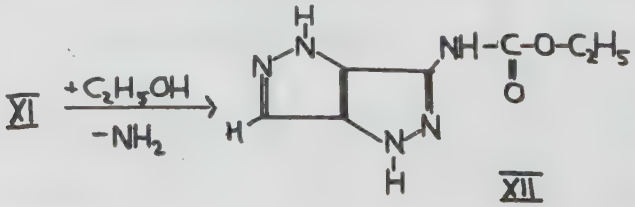


IX X XI

Das viel Wasser einschließende Azid XI wurde mehrere Tage im Vakuumexsiccator getrocknet. Da es sich unter Lichteinwirkung rötlich verfärbt, empfiehlt es sich, es unter Lichtabschluß aufzubewahren. Das trockene Azid verpufft beim Erhitzen an der Luft bei 150°.

Es wurde versucht, den Curtius'schen Abbau des Azids XI zum Amin auf dem üblichen Weg, durch Umwandlung in das Urethan und dessen Spaltung, durchzuführen.

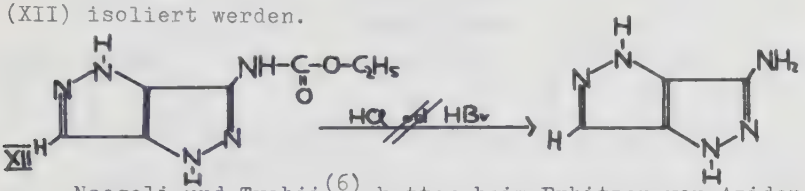
Die Darstellung des Urethans (XII) gelang in guter Ausbeute durch längeres Kochen von XI mit Äthanol.



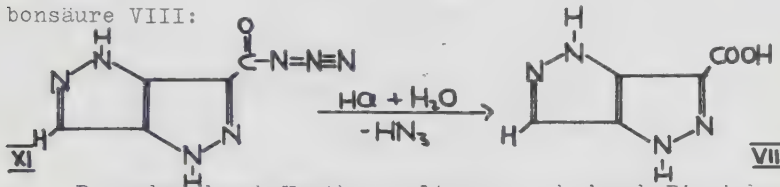
XI XII

Alle Versuche, das Urethan XII durch Spaltung in das gewünschte Amin umzuwandeln, mißlangen. XII wurde mit

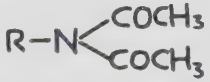
Salzsäure und mit Bromwasserstoffsäure bis zu 72 Stunden (!) erhitzt, es konnte bei allen Versuchen nur Ausgangsmaterial (XII) isoliert werden.



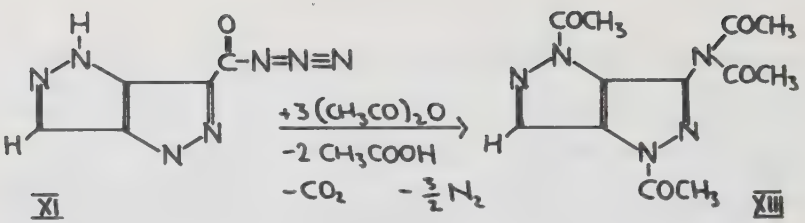
Naegeli und Tyabji[6] hatten beim Erhitzen von Aziden mit Mineralsäuren in einigen Fällen Amine erhalten. Versuche, bei denen nach dieser Methode das Azid XI mit Salz- oder Schwefelsäure ernitzt wurde, führten wieder zur Carbonsäure VIII:



Da weder durch Urethanspaltung, noch durch Einwirkung von Mineralsäure auf das Azid XI das gewünschte Amin zu erhalten war, wurde versucht, das Azid nach einer von H. Lindemann[7] empfohlenen Methode, durch Erhitzen mit Acetanhydrid abzubauen. Diese Methode ist in der Literatur mehrfach erwähnt und führt nach Angabe der Verfasser[7,8,9] zu Diacetylamino-Verbindungen vom Typ:

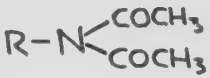


Das Azid XI wurde mit überschüssigem Acetanhydrid vorsichtig bis zur Beendigung der Gasentwicklung erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vom Ungelösten abfiltriert. Aus dem Filtrat konnte eine kristalline Substanz isoliert werden, die sich nach dem Ergebnis der Elementaranalyse als 1,4-Diacetyl-3-diacetylamino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XIII) erwies:

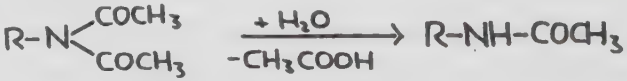


XI XIII

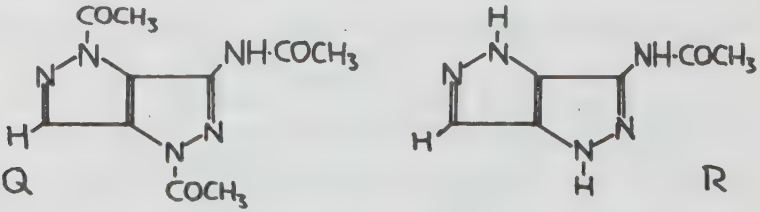
Erwähnt sei an dieser Stelle das merkwürdige Verhalten der Tetra-acetylverbindung XIII beim Erhitzen mit Alkoholen oder Wasser. Nach Angabe der Verfasser[7, 8, 9] entstehen beim Erhitzen der Diacetylaminoverbindungen des Typs



mit Wasser unter Abspaltung von 1 Mol Essigsäure Monoacetyl-amino-verbindungen:



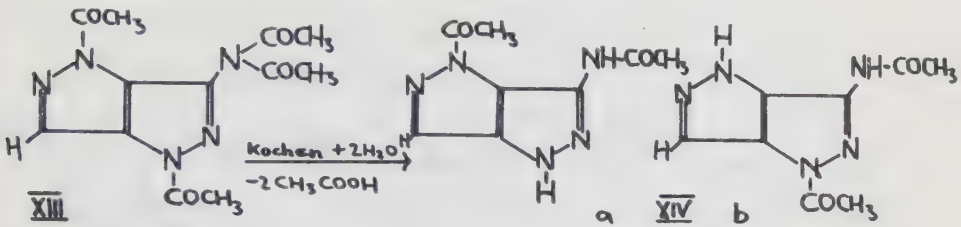
Es wäre also zu erwarten gewesen, daß bei der partiellen Verseifung der Substanz XIII entweder unter Abspaltung von 1 Mol Essigsäure die Verbindung Q, oder unter Abspaltung von 3 Mol Essigsäure die Verbindung R entsteht:



Q R

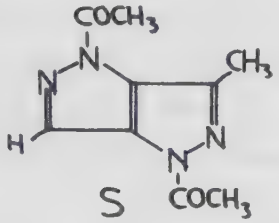
XIII wurde aber sowohl durch Erhitzen mit Wasser, als auch durch Erhitzen mit Äthanol in eine Substanz XIV übergeführt, die sich nach dem Analysenergebnis überraschender-

weise als Diacetylverbindung erwies, wobei sich nicht sagen läßt, ob XIV die Struktur a oder b hat.



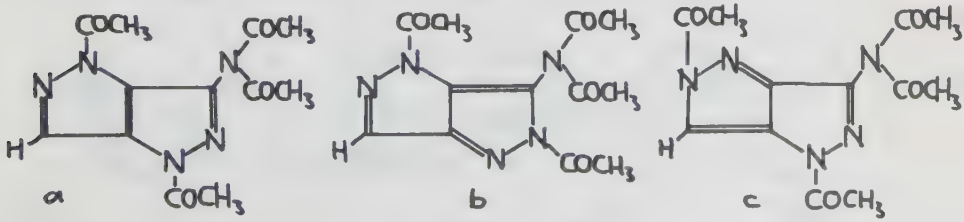
XIII a XIV b

H. Markert hatte bei den von ihm synthetisierten Acetyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazolen keine derartige Erscheinung feststellen können. So läßt sich z. B. das von ihm beschriebene 1,4-Diacetyl-3-methyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (S) unverändert aus Methanol, auch unter Zusatz von Wasser, umkristallisieren.



S

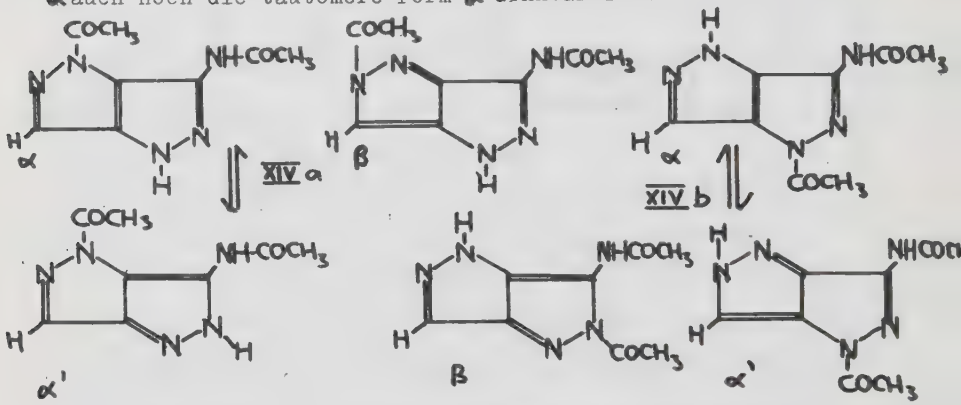
Nebenbei sei darauf hingewiesen, daß von unsymmetrischen Pyrazolo(4,3-c)pyrazolen, welche Substituenten an den ringständigen Stickstoff-Atomen tragen, Isomere möglich sind. Die Tetra-acetyl-Verbindung XIII kann also in den drei isomeren Formen a, b, c oder als Gemisch dieser drei Formen vorliegen:



a b c

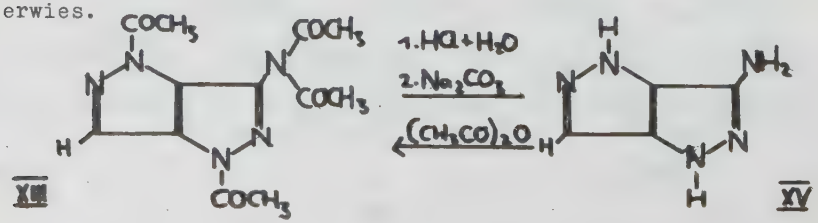
XIII

Noch verwickelter sind die Isomerieverhältnisse bei der Diacetyl-Verbindung XIV. Sie kann 4 Isomere XIV a α und β, XIV b α und β bilden, wobei in den beiden Fällen α auch noch die tautomere Form α' denkbar ist:



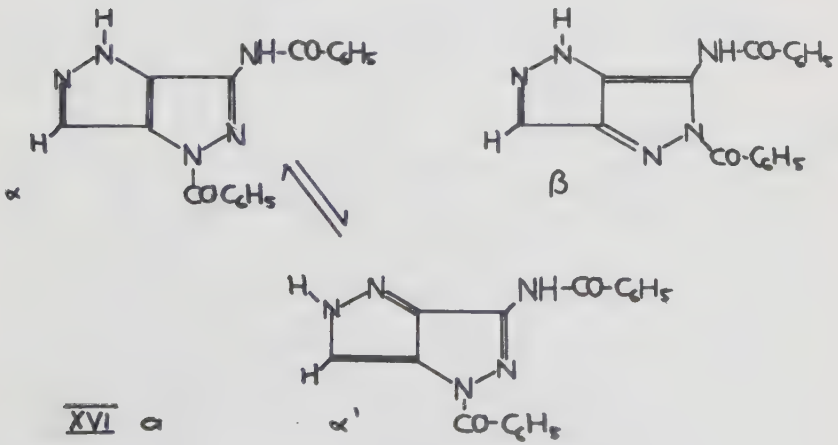
Da aber diese acetylierten Verbindungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit weniger interessierten als die völlig entacetylierte freie Aminoverbindung, wurde auf die zweifellos schwierige Aufklärung der Struktur dieser Acetylverbindungen verzichtet.

Zur vollständigen Verseifung wurde XIII mit Salzsäure zum Sieden erhitzt. Die salzsaure Lösung wurde zur Trockne im Vakuum eingedampft und aus dem Rückstand die freie Base mit Soda in Freiheit gesetzt. Nach dem Eindampfen der Sodalösung im Vakuum konnte durch Extraktion des Rückstandes mit absolutem Alkohol eine Substanz isoliert werden, die sich als das gewünschte 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XV) erwies.

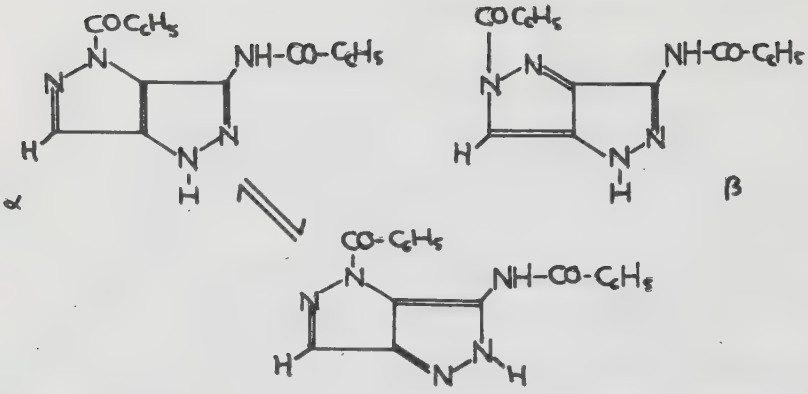


Das Amin XV ist in Wasser, Alkoholen, Äther und Aceton löslich. Es gibt eine positive Isonitrilreaktion, läßt sich diazotieren und mit β-Naphthol in eine schwarzviolette Substanz überführen, welche sich in Alkali mit tiefvioletter Farbe löst. Durch Erhitzen mit Acetanhydrid konnte XV wieder in die Tetra-acetyl-Verbindung XIII zurückverwandelt werden.

Das Amin XV wurde nach Schotten - Baumann, in wässrig alkalischer Lösung, mit Benzoylchlorid umgesetzt. Das Analysenergebnis der bei dieser Umsetzung entstandenen Substanz XVI zeigte, daß analog zur Diacetylverbindung XIV zwei Benzoyl-Gruppen in das Amin XV eingetreten waren. Die Dibenzoyl-Verbindung XVI kann analog zur Diacetyl-Verbindung XIV wieder 4 isomere Formen haben: XVI a α und β, XVI b α und β. In den beiden Fällen α ist jeweils noch die tautomere Form α' denkbar.



XVI a

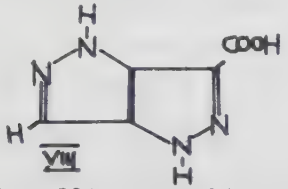


XVI b

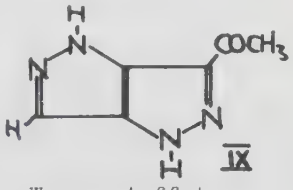
2.) Darstellung des 1,4-Dimethyl-3-amino-pyrazolo-(4,3-c)pyrazols

In der weiteren Bearbeitung wurde versucht, das 1,4-Dimethyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol darzustellen. Damit sollte gleichzeitig festgestellt werden, ob das Pyrazolo-(4,3-c)pyrazol-Ringsystem überhaupt methylierbar ist.

Als Ausgangssubstanz wurde die Carbonsäure VIII bzw. deren Methylester IX benutzt.



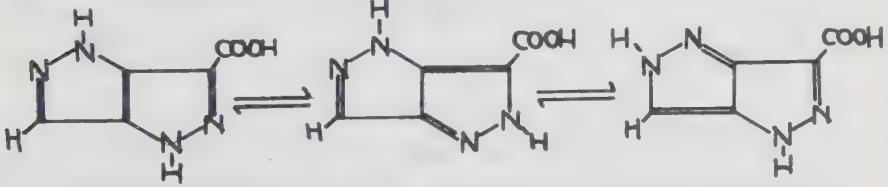
VIII



IX

Es sollte versucht werden, die Wasserstoffatome an den beiden ringständigen NH-Gruppen von VIII bzw. IX nach verschiedenen Methoden durch die Methylgruppe zu substituieren.

Pyrazolo(4,3-c)pyrazole können, wie es hier am Beispiel der Carbonsäure VIII gezeigt ist, in drei tautomeren Formen vorliegen:



Ersetzt man in diesen Verbindungen die Protonen durch Substituenten, so geht die Tautomerie in stabile Isomerie über. Der Einfachheit halber wurde im Folgenden bei den Dimethyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazolen nur jeweils die 1,4-Dimethylform wiedergegeben. Es ist aber zu beachten, daß

grundsätzlich auch die beiden anderen Isomere bzw. ein Gemisch aus allen drei Formen möglich sind.

Die gebräuchlichsten Mittel zur Einführung der Methylgruppe sind:

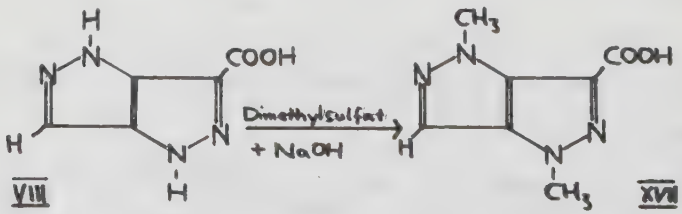
a) Dimethylsulfat,

b) Methyljodid und Natriummethylat in Methanol,

c) Diazomethan.

a) Methylierungsversuche mit Dimethylsulfat

Die Carbonsäure VIII wurde in überschüssiger Natronlauge gelöst und tropfenweise mit überschüssigem Dimethylsulfat unter Wasserkühlung versetzt. Nach beendeter Umsetzung wurde angesäuert. Nach einiger Zeit fiel allmählich eine kristalline Substanz aus, die sich leicht in Natriumhydrogencarbonatlösung löste. Sie erwies sich nach dem Ergebnis der Elementaranalyse als die 1,4-Dimethyl-pyrazolo-(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3) (XVII).

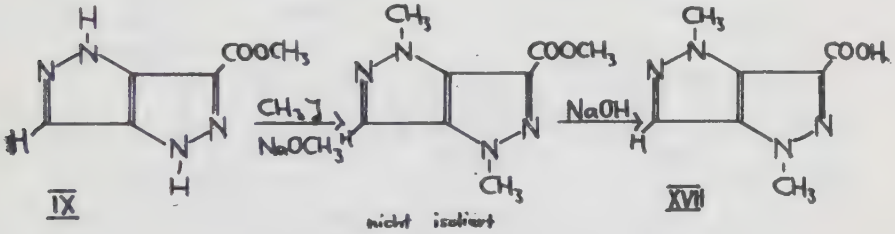


VIII XVII

Der Versuch verlief allerdings nur mit 32 % d. Th. Ausbeute. Es gelang nicht, durch Variierung der Versuchsbedingungen die Ausbeute zu erhöhen. Die Umsetzung muß zwischen 15° und 25° stattfinden. Steigt die Temperatur über 25° an, wird die Ausbeute erheblich geringer, beim Erwärmen der Lösung auf 50 - 70° erfolgte völlige Zerstörung der Substanz. Unter Eiskühlung findet überhaupt keine Umsetzung statt.

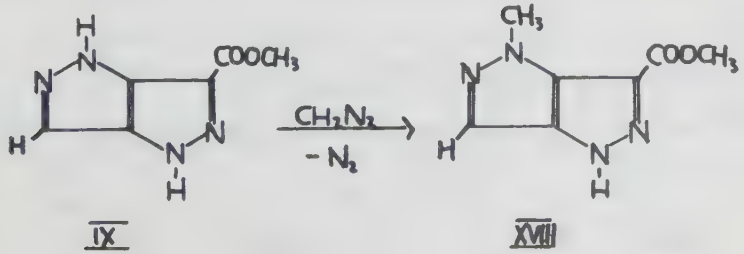
b) Methylierungsversuche mit Methyljodid und Natriummethylat in Methanol

Durch Umsetzung des Esters IX mit Methyljodid und Natriummethylat in Methanol sowie anschließendes Verseifen des entstandenen Rohproduktes konnte die Substanz XVII ebenfalls dargestellt werden. Die Ausbeute war aber auch bei diesen Versuchen nicht höher (33 % d. Th.). XVII ist bei der Darstellung nach dieser Methode schwieriger zu isolieren und fällt unsauberer an als bei Methode a.

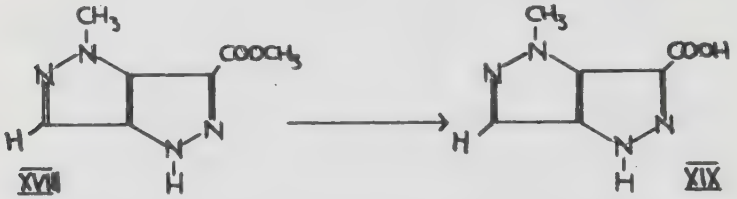


c) Methylierungsversuche mit Diazomethan

Überraschenderweise fand bei der Umsetzung des Esters IX mit überschüssigem Diazomethan keine Permethylierung statt. Das Reaktionsprodukt war ein Mono-N-methyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-methylester, der in 17 %iger Ausbeute gewonnen werden konnte. Die Stellung der Methylgruppe am Ringstickstoff wurde hierbei nicht ermittelt. Sie wurde ohne Begründung hier in der Struktur für XVIII in 4-Stellung formuliert.

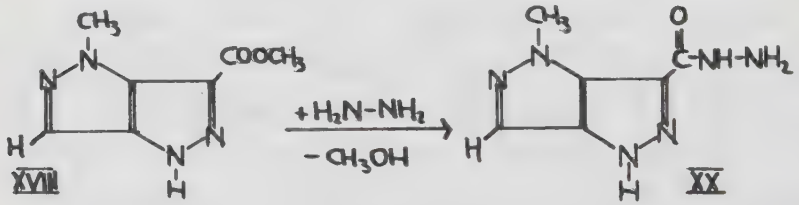


XVIII ließ sich mit Natronlauge zur Mono-methyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3) (XIX) verseifen:



XVII XIX

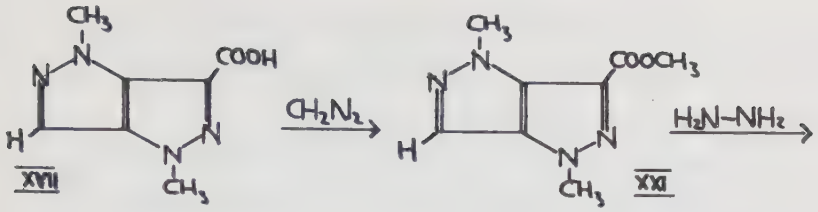
Durch Erhitzen mit Hydrazinhydrat konnte XVIII in das Hydrazid (XX) überführt werden:

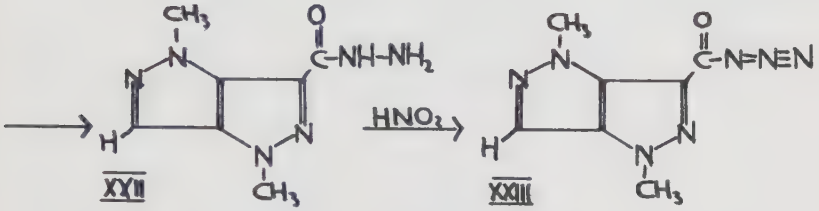


XVIII XX

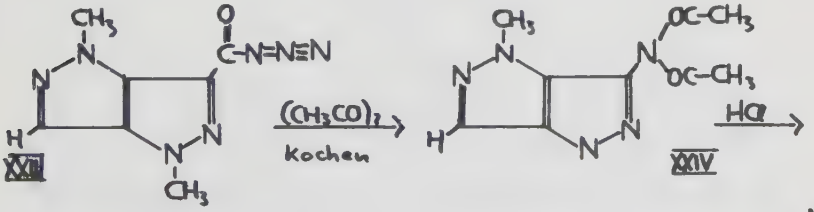
XVIII, XIX und XX erwiesen sich als sehr empfindliche Substanzen. XX zersetzte sich sogar schon beim Erhitzen mit Aktivkohle in alkoholischer Lösung. Wegen dieses Verhaltens und wegen der schlechten Ausbeute bei der Darstellung der Ausgangsverbindung XVIII wurde auf die weitere Verarbeitung von XX, die zur Darstellung des 3-Amino-monomethyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazols führen sollte, verzichtet.

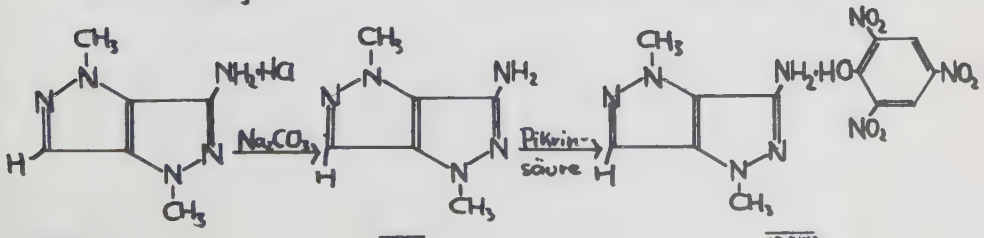
Die dimethylierte Carbonsäure XVII ließ sich ohne Schwierigkeit mit Diazomethan in den 1,4-Dimethyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-methylester (XXI) und dieser durch Erhitzen mit Hydrazinhydrat in Äthanol in das Hydrazid (XXII) überführen. Das Hydrazid XXII wurde mit Natriumnitrit in salzsaurer Lösung in das Säureazid (XXIII) umgewandelt:





Beim Erhitzen mit Acetanhydrid ging das Azid XXIII unter Gasentwicklung in Lösung. Aus dieser kristallisierte nach dem Einengen das 1,4-Dimethyl-3-diacetylamino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XXIV) aus, welches durch Erhitzen mit Salzsäure in das 1,4-Dimethyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-hydrochlorid (XXV) überführt werden konnte. Aus XXV wurde mit Sodalösung das Amin (XXVI) in Freiheit gesetzt. Da dieses aber schwer zu reinigen war, wurde zur Elementaranalyse daraus das Pikrat (XXVII) hergestellt.



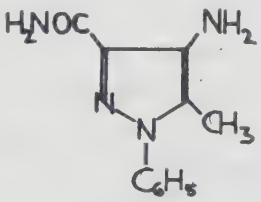


Die freie Base XXVI ergab Isonitrilreaktion und ließ sich nach der Diazotierung mit β-Naphthol zu einem rotvioletten, in Alkali löslichen Farbstoff kuppeln.

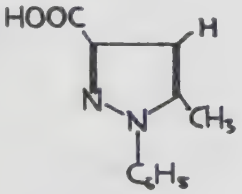
Durch Erhitzen mit überschüssigem Acetanhydrid ließ sich XXVI wieder in die Diacetyl-Verbindung XXIV zurückverwandeln.

3.) Darstellung des 1-(bzw. 2-)Phenyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazols

Für die Synthese des 1-Phenyl-3-amino-pyrazolo-(4,3-c)pyrazols diente als Ausgangsmaterial das bisher noch nicht bekannte 1-Phenyl-3-carbamido-4-amino-5-methyl-pyrazol, das dann analog dem unter Punkt 1 dieses Abschnitts beschriebenen Verfahren (Substanzen IV bis VIII) umgewandelt werden sollte.

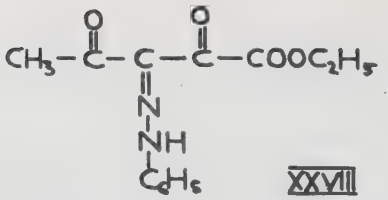


Die Nitrierung der bekannten[10] 1-Phenyl-5-methyl-pyrazol-carbonsäure(3)



ist nicht möglich, ohne daß eine unerwünschte Nitrierung an der Phenylgruppe erfolgen würde. Deshalb wurde zur Synthese des 1-Phenyl-3-carbamido-4-amino-5-methyl-pyrazols folgender Weg beschritten:

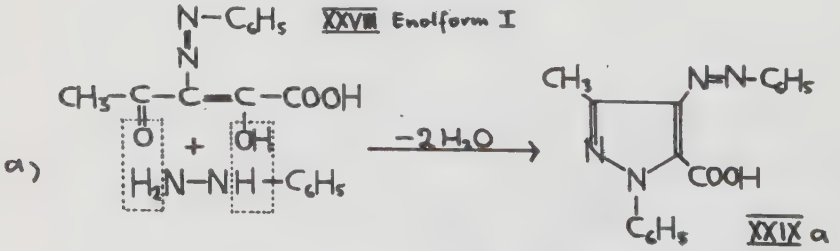
Der bekannte[11] α, γ-Dioxo-β-phenylhydrazono-n-valeriansäure-aethylester (XXVIII),



XXVII

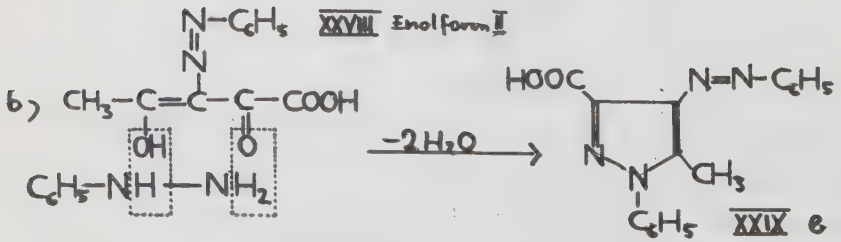
der sich in guter Ausbeute darstellen läßt, wurde durch Stehenlassen in alkalischer Lösung verseift und in dieser Lösung mit Hydrazinsulfat umgesetzt.

Bei dieser Umsetzung sind für den Ringschluß zwei Möglichkeiten denkbar, so daß für die entstandene Pyrazol-carbonsäure XXIX zwei Strukturen a (1-Phenyl-3-methyl-4-phenylazo-pyrazol-carbonsäure(5)) und b (1-Phenyl-4-phenylazo-5-methyl-pyrazol-carbonsäure(3)) möglich sind:



XXVIII Enolform I

XXIX a

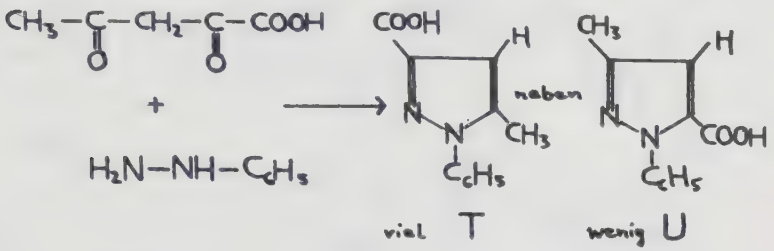


XXVIII Enolform II

XXIX b

Welche der beiden möglichen isomeren Formen wirklich vorliegt, ist unsicher; wahrscheinlich besitzt XXIX die Struktur b, da bei der analogen Umsetzung von Acetonoxalester mit Phenylhydrazin[10] fast ausschließlich die

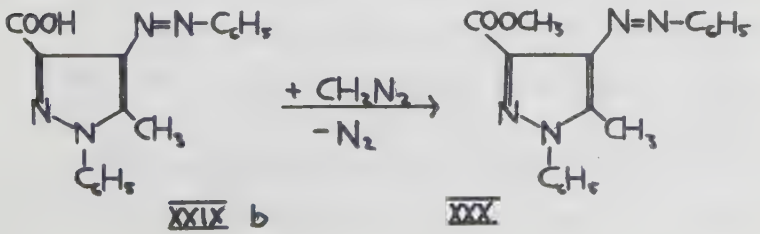
Verbindung T neben geringen Mengen der Substanz U entsteht:

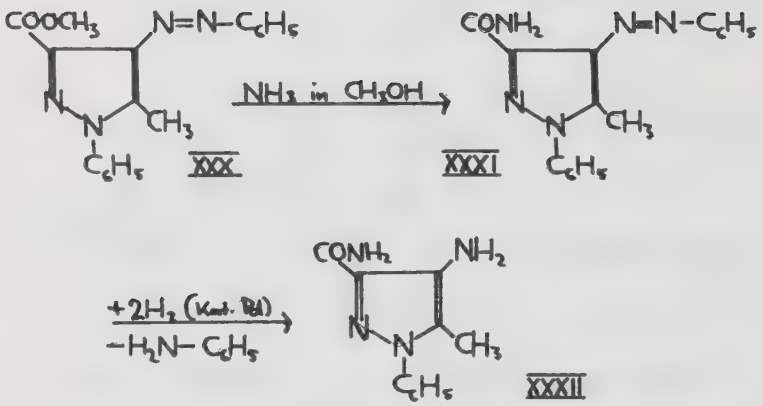


Aus der Struktur b entstehen bei der weiteren Bearbeitung dieser Substanz 1-Phenyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazole. Besitzt dagegen XXIX die Struktur a, so entstehen daraus 2-Phenyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazole.

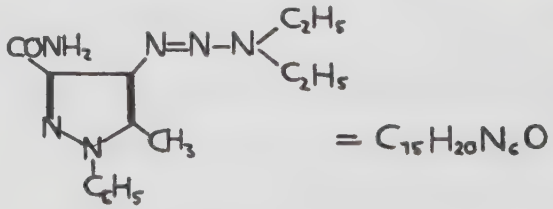
Die Carbonsäure XXIX, für die hier die Struktur b angenommen wird, löste sich in Natriumhydrogencarbonatlösung auf und ließ sich mit verdünnter Salzsäure unverändert wieder ausfällen.

Zur Darstellung des Carbonsäure-Amids wurde XXIX mit Diazomethan in den Methylester (XXX) und dieser durch Auflösen in Methanol und Sättigung der Lösung mit Ammoniak in das Carbonamid (XXXI) umgewandelt. XXXI ließ sich ohne Schwierigkeit durch katalytische Hydrierung unter Abspaltung von Anilin in das gewünschte 1-Phenyl-4-amino-5-methyl-pyrazol-carbonsäure(3)-amid überführen.





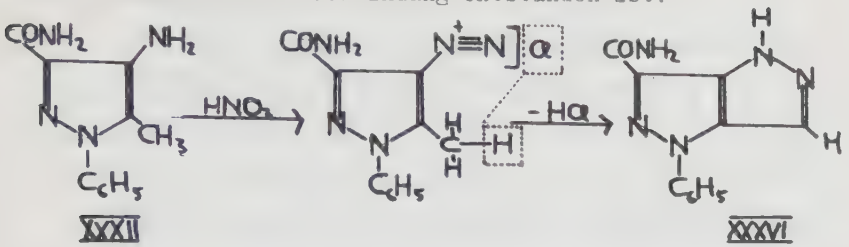
XXXII sollte nun in das Triazen überführt werden. Die Substanz ließ sich diazotieren. Beim Versetzen mit Diaethylaminlösung fiel eine Substanz aus, welche nach dem Analysenergebnis aber nicht das gewünschte Triazen



sein konnte. Die gleiche Substanz entstand auch bei längerem Stehenlassen der Diazoniumsalzlösung von XXXII und auch beim Abpuffern der Diazoniumsalzlösung mit Natriumacetatlösung.

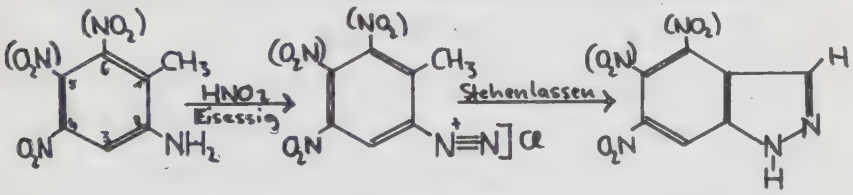
Die Summenformel der auf diese Weise entstandenen Substanz lautete nach dem Analysenergebnis $C_{11}H_9N_5O$. Diese Bruttoformel stimmt mit der des angestrebten 1-Phenyl-3-carbamido-pyrazolo(4,3-c)pyrazols (XXXVI) überein. Es wäre also denkbar, daß lediglich durch Diazotierung von XXXII unter Austritt von 1 Mol Salzsäure aus dem

Diazoniumsalz diese Verbindung entstanden ist:



XXXII XXXVI

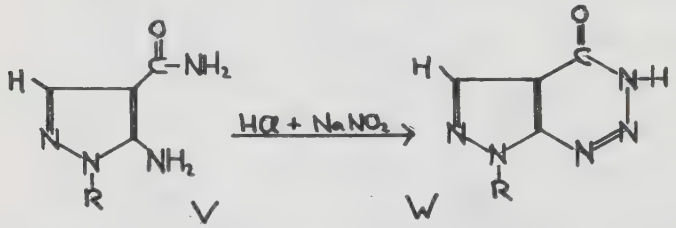
Pyrazol-Ringschlüsse dieser Art sind in der Literatur beschrieben. So erhielt z. B. Noelting[12] beim Diazotieren von 2-Amino-4-nitro-(bzw. 6-nitro, bzw. 5-nitro)-toluol in Eisessig und Stehenlassen dieser Lösung 6-Nitro-(bzw. 4-Nitro, bzw. 5-Nitro)indazol in guten Ausbeuten:



Diese Darstellungen gelangen allerdings nur bei Vorhandensein einer Nitrogruppe am Amino-toluol. Die Synthese des unsubstituierten Indazols gelang auf diese Weise nicht. Seine Darstellung ist, abgesehen von völlig anderen Methoden, in diesem Zusammenhang nur über die Triazene möglich (siehe dazu Heusler[6] und Abschnitt I dieser Arbeit).

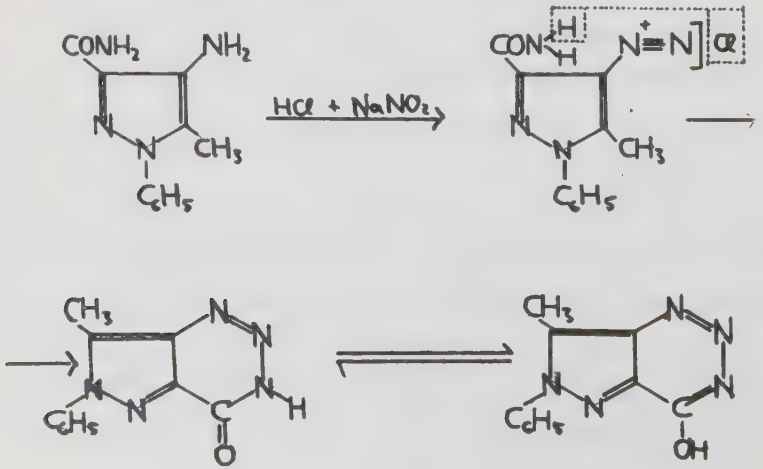
Aus der weiteren Verarbeitung der bei der Diazotierung von XXXII entstandenen Substanz $C_{11}H_9N_5O$ (XXXIII) ergab sich jedoch, daß XXXIII und XXXVI verschiedene Verbindungen sind, da XXXVI, wie später gezeigt wird, erst sekundär über mehrere Stufen aus XXXIII entsteht und sich durch seine chemischen und physikalischen Eigenschaften von XXXIII unterscheidet.

Die Struktur von XXXIII ergibt sich mit großer Wahrscheinlichkeit aus einem analogen Reaktionsverlauf, wie ihn Schmidt, Reichenberger und Wilhelm[13] beschrieben haben. Sie erhielten bei der Umsetzung von 5-Amino-pyrazol-carbonsäure(4)-amiden vom Typ V mit Natriumnitrit und Salzsäure Verbindungen vom Typ der Pyrazolo(3,4-d)-v-triazinone(4) (W).



V W

Legt man diesen Reaktionsverlauf zugrunde, so wäre bei der Diazotierung von XXXII nicht die benachbarte Methylgruppe, sondern die benachbarte Carbamido-Gruppe mit der Diazoniumsalz-Gruppe in Reaktion getreten, so daß als Reaktionsprodukt das Triazinon XXXIII ($C_{11}H_9N_5O$) resultierte, dem das bisher noch nicht beschriebene System des Pyrazolo(4,3-d)-v-triazins zugrunde liegt.



Beim Erhitzen mit Acetanhydrid ging XXXIII in Lösung. Bei Erreichen der Siedetemperatur fiel aus der Lösung ein gelber, schwerlöslicher Körper (Y) aus, der nicht umzukristallisieren war und deshalb nicht analysiert werden konnte.

Dieser Körper Y ließ sich durch Verseifen mit Natronlauge zu einer farblosen Verbindung (XXXIV) mit Säurecharakter umwandeln.

Die Säure XXXIV konnte durch Erhitzen mit Methanol und konzentrierter Schwefelsäure in ihren Methylester (XXXV) überführt werden.

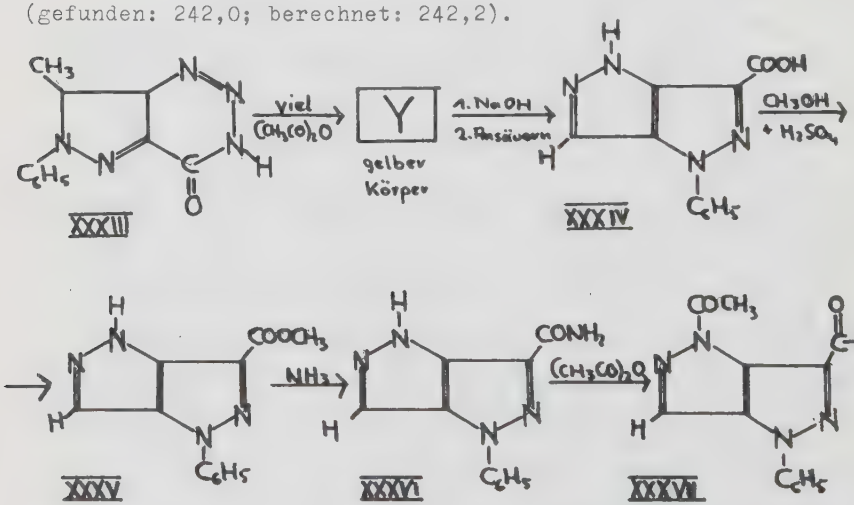
Durch Versetzen der Methanol-Lösung von XXXV mit wässrigem Ammoniak entstand daraus das Säureamid (XXXVI) der Summenformel $C_{11}H_9N_5O$.

Dieses Amid XXXVI ließ sich durch Erhitzen mit Acetanhydrid in eine Diacetylverbindung (XXXVII) umwandeln. Das gleiche Diacetylderivat wurde auch als Nebenprodukt in geringer Menge aus der Mutterlauge des gelben, schwerlöslichen Körpers Y erhalten, der beim Erhitzen von XXXIII mit Acetanhydrid entstand.

Das Amid XXXVI verhält sich also grundsätzlich analog den in Unterabschnitt 1 und 2 beschriebenen 3-Carbamido-pyrazolo(4,3-c)pyrazolen, während die Verbindung XXXIII beim Erhitzen mit Acetanhydrid den gelben Körper Y ergibt und sich damit völlig anders verhält als die Pyrazolo(4,3-c)pyrazole.

Aus naheliegenden Analogiegründen ist also zu folgern, daß das Produkt XXXIII Triazinonstruktur besitzt, während der Säure XXXIV und ihren Folgeprodukten die Pyrazolo(4,3-c)-

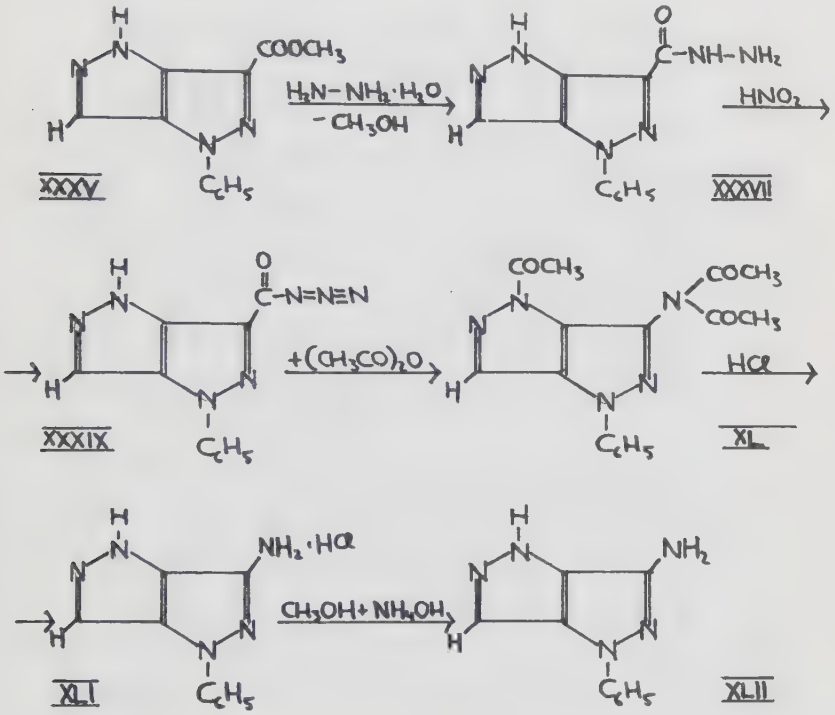
struktur zukommt. Über die Struktur des als Zwischenprodukt auftretenden gelben Körpers Y können wegen seiner Schwerlöslichkeit und seiner schwierigen Reinigung keine näheren Angaben gemacht werden. Möglicherweise handelt es sich um ein dimeres Produkt, aber die Reinigungsschwierigkeit machte eine Molekulargewichtsbestimmung unmöglich. Die Molekulargewichtsbestimmung des Esters XXXV ergab dagegen den für eine monomere Verbindung berechneten Wert (gefunden: 242,0; berechnet: 242,2).



Die weitere Bearbeitung der Substanz XXXV erfolgte analog den Unterabschnitten 1 und 2:

Der Ester XXXV wurde durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat in der Siedehitze zum entsprechenden Hydrazid (XXXVIII) und dieses mit Natriumnitrit und Salzsäure zum Azid (XXXIX) umgesetzt. Durch Erhitzen von XXXIX mit Acetanhydrid konnte das 1-Phenyl-3-diacetylamino-4-acetylpyrazolo(4,3-c)pyrazol (XL) dargestellt werden. XL wurde

durch Erhitzen mit Salzsäure entacetyliert und so in das 1-Phenyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-hydrochlorid (XLI) überführt. Aus XLI wurde durch Erhitzen mit Methanol-Ammoniak die freie Base, das 1-Phenyl-3-amino-pyrazolo-(4,3-c)pyrazol (XLII), dargestellt.



Das Amin XLII löst sich in Alkoholen und heißem Wasser. Es ergab Isonitrilreaktion und ließ sich nach Diazotierung mit β-Naphthol in einen violetten, in Alkali löslichen Farbstoff überführen.

Durch Erhitzen mit überschüssigem Acetanhydrid konnte XLII wieder in die Triacetyl-Verbindung XL zurückverwandelt werden.

S P E K T R E N

Um die Verbindungen XXXIII und XXXVI näher zu charakterisieren und um weitere Informationen über ihre Struktur zu erhalten, wurden von ihnen und, zum Vergleich für die angenommene Struktur von XXXVI, auch von dem bereits von Markert dargestellten 3-Carbamido-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (VII) UV- und IR-Spektren aufgenommen. Zur Ergänzung wurden außerdem von XXXIII und XXXVI NMR-Spektren aufgenommen. Die IR- und NMR-spektroskopischen Arbeiten wurden am Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz ausgeführt, wofür Herrn Professor Dr. L. Horner an dieser Stelle herzlich gedankt sei.

Die UV-Spektren ergaben keine wichtigen Strukturaufschlüsse und seien hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

In den IR-Spektren erscheinen die NH-Valenzschwingungen der primären Amid-Gruppe im Falle von VII bei 3140 K und 3390 K, im Falle von XXXVI bei 3180 K und 3320 K.

Bei XXXIII sind die Absorptionen nach geringeren Wellenzahlen verschoben (3080 und 3180), was auf die aus Analogiegründen angenommene Lactam-Struktur dieser Verbindung hindeutet.

Die Amidbanden I und II für primäre Amide liegen im Falle von VII bei 1650 K und 1610 K (schwach), im Falle von XXXVI bei 1645 K und 1605 K (sehr schwach).

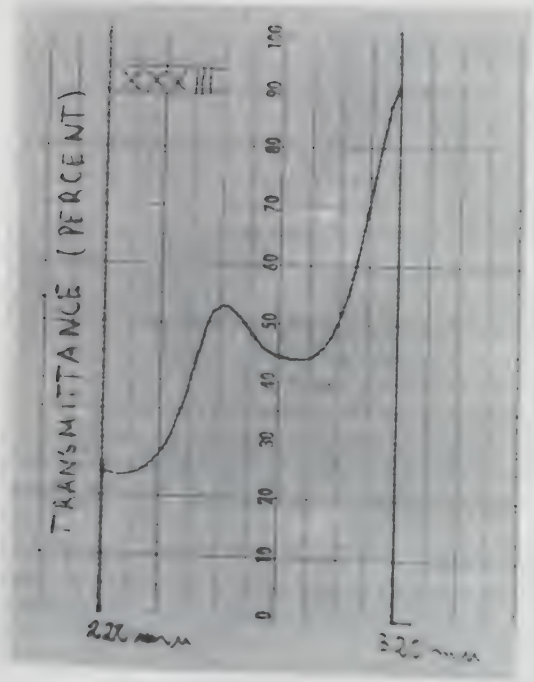
Die sehr starke und breite Amidbande I für XXXIII liegt bei 1675. Die Lage dieser Bande läßt ebenfalls auf die Lactamstruktur dieser Verbindung schließen, da auch

Lactame ähnlicher Struktur, wie z. B. 2-Chinolone in diesem Bereich absorbieren[14].

Im NMR-Spektrum von XXXIII, das in deuteriertem Pyridin aufgenommen wurde, tritt deutlich das Signal für die CH_3-Gruppe bei 2,7 ppm in Erscheinung, womit bewiesen ist, daß bei der Bildung von XXXIII aus XXXII nicht diese Gruppe, sondern wie angenommen (s. S. 36), die Carbamidogruppe in Reaktion getreten ist.

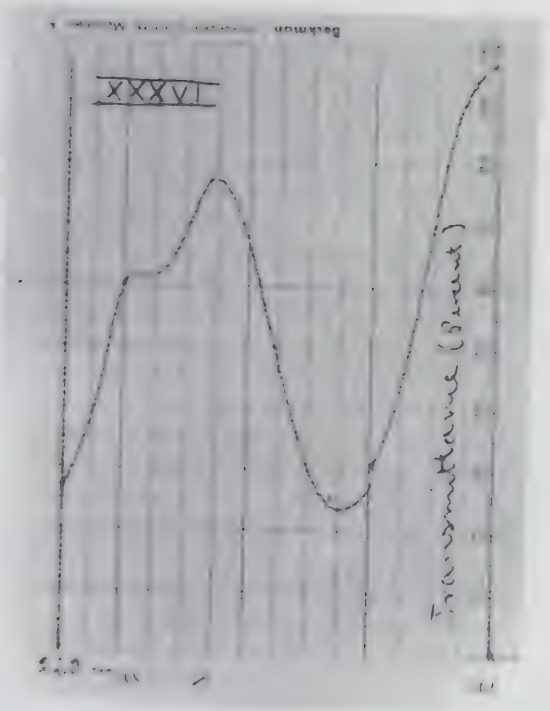
Das NMR-Spektrum von XXXVI mußte wegen der Lösungsverhältnisse leider in deuteriertem Dimethylsulfoxyd aufgenommen werden, weshalb das Spektrum natürlich keinen Aufschluß über das Nichtvorhandensein der Methylgruppe in XXXVI ermöglichte. Trotzdem konnte aber auch mit diesem Spektrum die angenommene Struktur für XXXVI erhärtet werden. Es zeigt sich hier das für die angenommene Formulierung zu fordernde Signal für die CH-Gruppierung bei 2,8 ppm, das im Spektrum von XXXIII fehlt und auch nach der Formulierung fehlen muß.

Aus dem Reaktionsverhalten und aus den Ergebnissen der Spektroskopie ist also zu folgern, daß den Verbindungen XXXIII und XXXVI die angenommene Struktur tatsächlich zukommt.



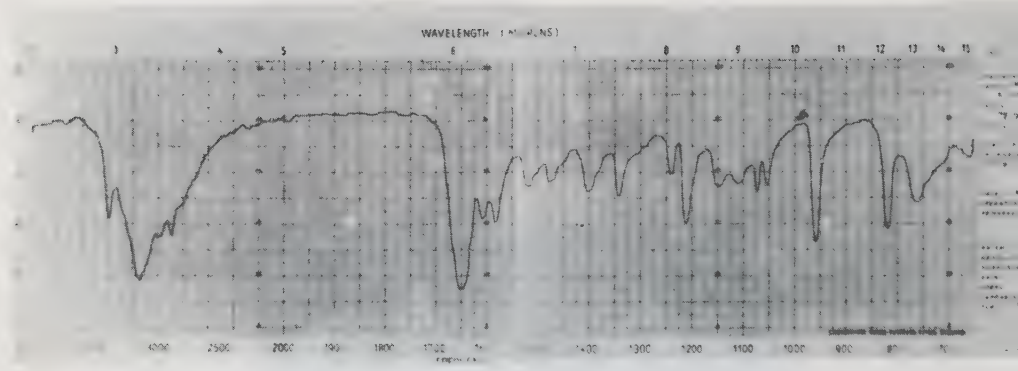
XXX III

UV-SPEKTRUM

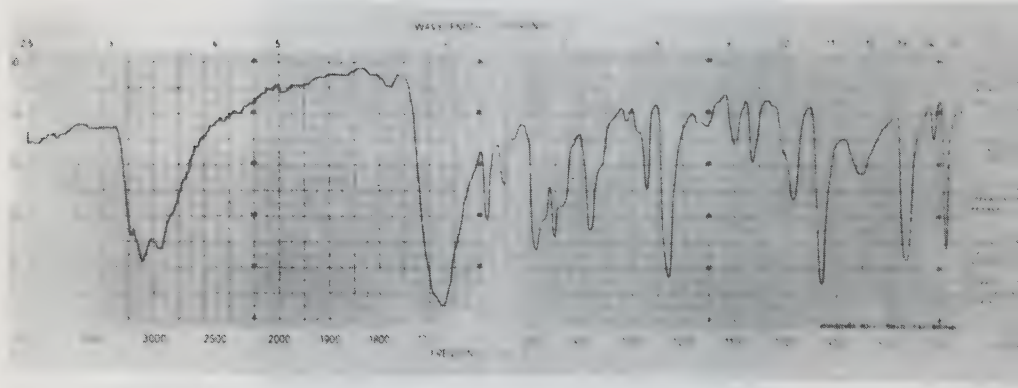


XXXVI

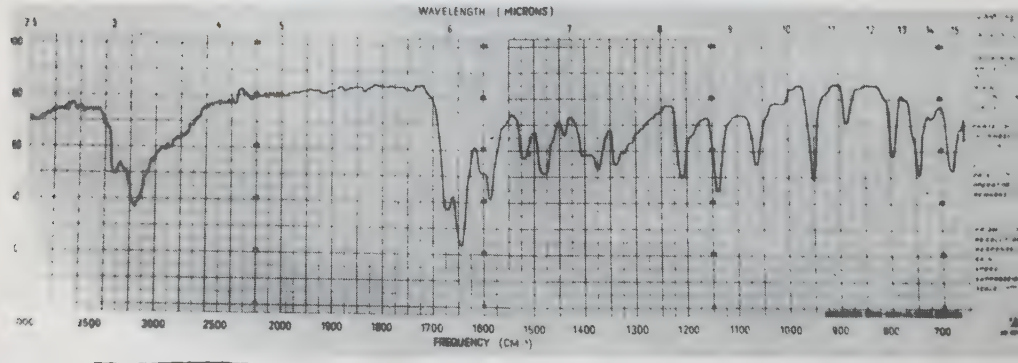
UV-SPEKTRUM



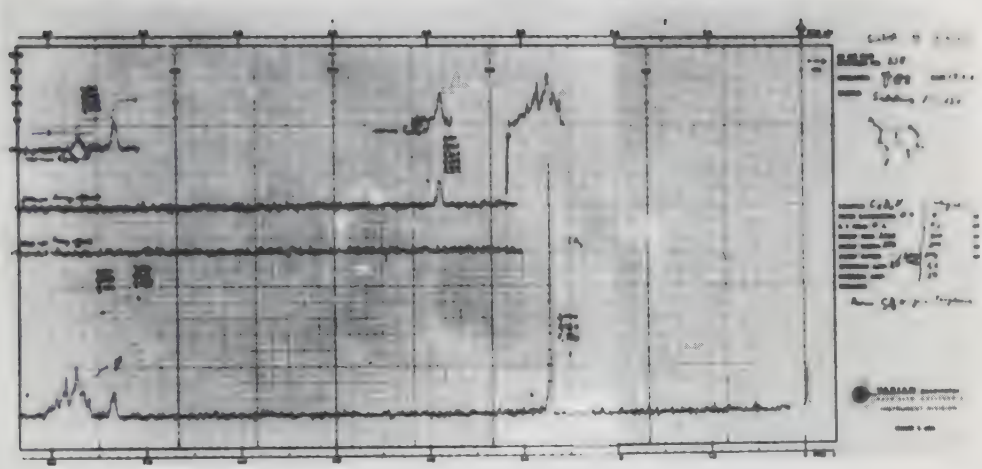
VII IR - SPEKTRUM



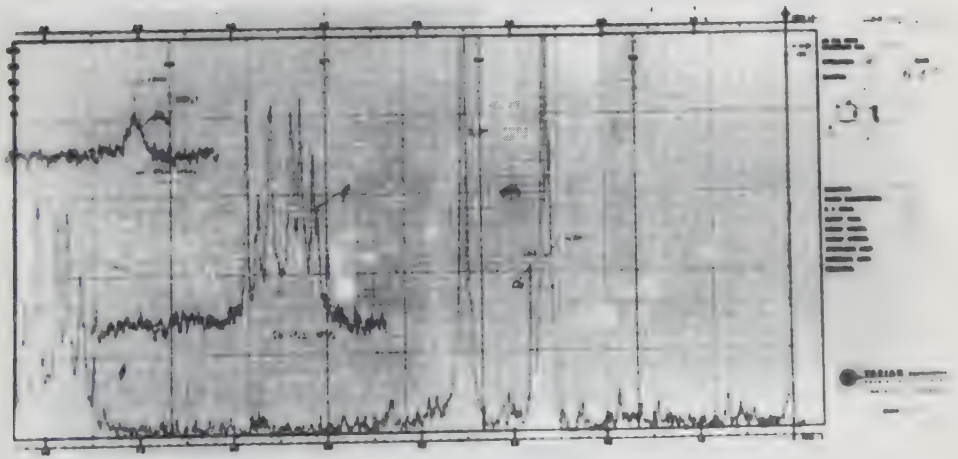
XXXIII IR - SPEKTRUM



XXXVI IR - SPEKTRUM



XXXIII NMR-SPEKTRUM



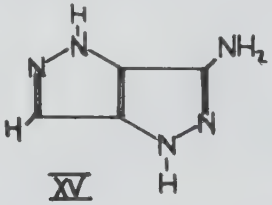
XXXVI NMR-SPEKTRUM

Abschnitt III

Darstellung der Sulfonamide

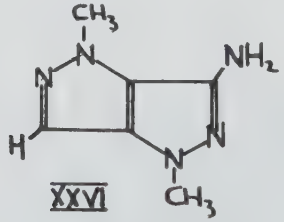
Zur Darstellung der 3-Sulfonamido-pyrazolo(4,3-c)-pyrazole standen drei 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazole zur Verfügung:

1.) Das 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XV)



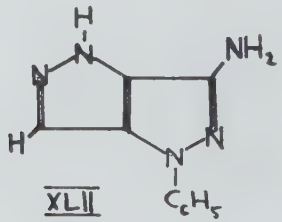
XV

2.) Das 1,4-Dimethyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XXVI)



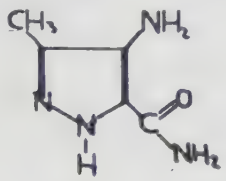
XXVI

3.) Das 1-Phenyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XLII)

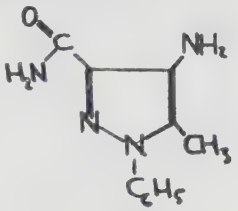


XLII

Da als Ausgangsmaterialien für die Synthese der Pyrazolo(4,3-c)pyrazole zwei bisher noch nicht bekannte (Substanz XXXII), bzw. von H. Markert erstmalig dargestellte (Substanz IV) 4-Amino-pyrazole dienten, erschien es sinnvoll, als Ergänzung zu Abschnitt III auch von diesen Aminoverbindungen die Sulfonamide zu synthetisieren.



IV



XXXII

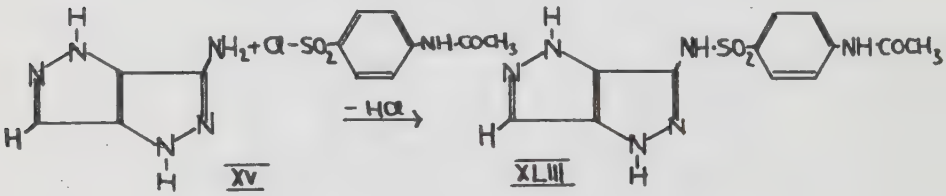
Sulfonamide, die sich von IV und XXXII ableiten, erfüllen allerdings nicht die allgemeine Voraussetzung (vgl. Seite 5, a) für bakteriostatische Wirksamkeit. Da aber Ausnahmen von dieser Regel bekannt sind (z. B. Sulfisoxazol, Seite 2), wurde auch die Darstellung dieser Sulfonamide durchgeführt.

Die Synthese der Sulfonamide erfolgte in allen Fällen nach dem gleichen Verfahren:

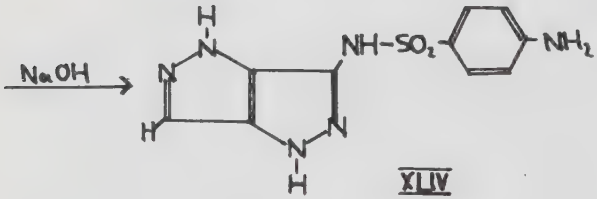
Die Lösung des Amins in wasserfreiem Pyridin wurde unter Eiskühlung mit p-Acetylaminobenzol-sulfochlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann einige Stunden zum Sieden erhitzt, anschließend das Pyridin im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mit einem Gemisch aus Aceton und Äthanol aufgenommen. Diese Lösung wurde auf Eis-Salzsäure gegossen und die dabei ausfallenden Acetyl-Sulfonamide durch Erhitzen mit Natronlauge entacetyliert.

Nach dieser Methode wurden hergestellt:

1.) Aus dem Amin XV das Acetyl-Sulfonamid XLIII und aus diesem das 3-(p-amino-benzol-sulfonamido-)pyrazolo-(4,3-c)pyrazol (XLIV):

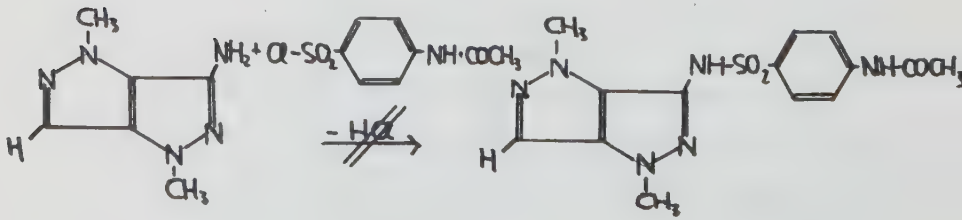


XV XLIII

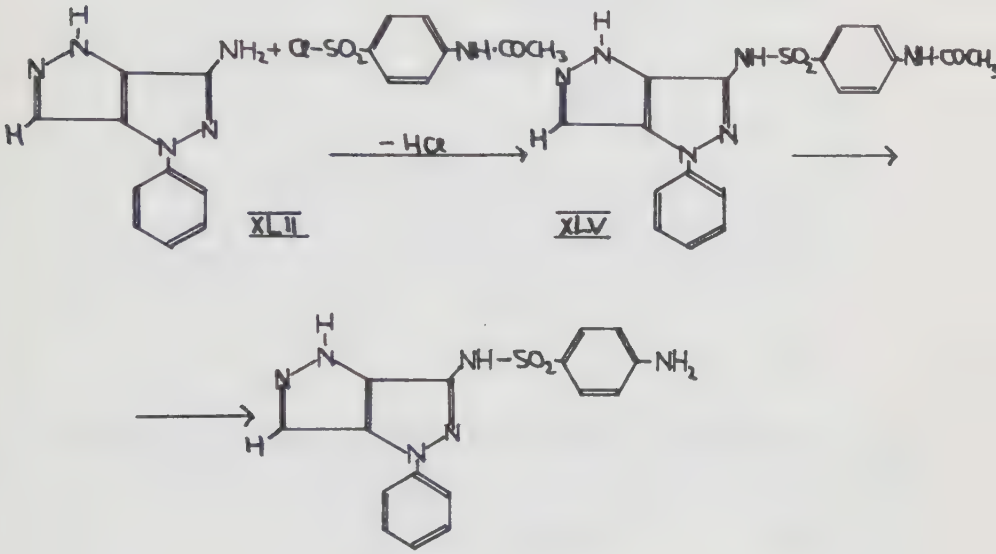


XLIV

2.) Die Darstellung des Dimethyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-sulfonamids aus dem Amin XXVI mißlang, da das gegen Alkali sehr empfindliche Dimethyl-pyrazolo(4,3-c)-pyrazol-Ringsystem bereits beim Erhitzen in Pyridin zerstört wurde.

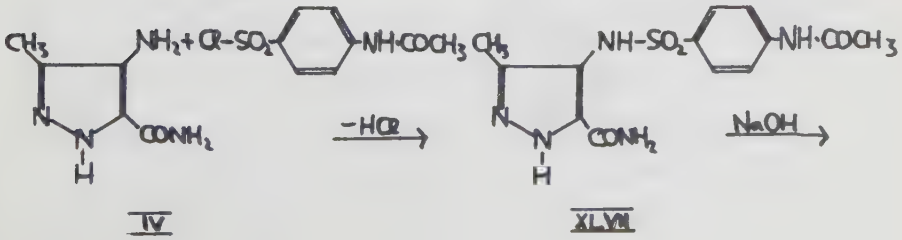


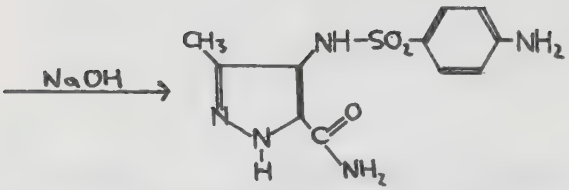
3.) Aus dem Amin XLII konnte hingegen das Acetyl-Sulfonamid XLV und aus diesem durch alkalische Verseifung Das 1-Phenyl-3-(p-amino-benzol-sulfonamido-)pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XLVI) erhalten werden:



Auch die Darstellung der beiden Pyrazol-Sulfonamide aus den Pyrazolderivaten IV und XXXII gelang:

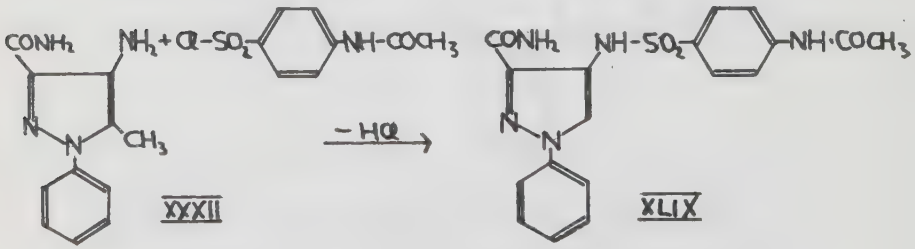
4.) Aus IV wurde das Acetyl-Sulfonamid XLVII und daraus durch alkalische Verseifung das 3-Methyl-4-(p-amino-benzol-sulfonamido-)pyrazol-carbonsäure(5)-amid (XLVIII) hergestellt:



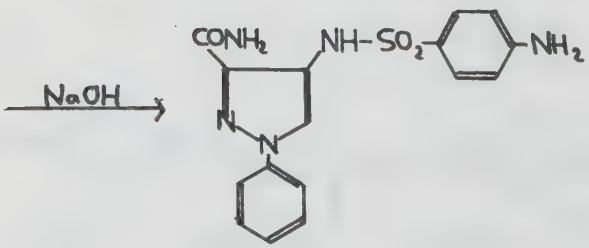


XLVIII

5.) Aus dem 1-Phenyl-pyrazol-Derivat XXXII konnte das Acetyl-Sulfonamid XLIX und aus diesem das 1-Phenyl-4-(p-amino-benzol-sulfonamido-)5-methyl-carbonsäure(3)-amid (L) dargestellt werden:



XXXII XLIX



Prüfung der dargestellten Sulfonamide auf antibakterielle Wirksamkeit in vitro

Die Prüfung erfolgte im Blättchentest auf 2,5 %igem antagonistenfreiem Standard II - Nähragar "Merck" gegen Escherichia Coli.

Eine mit E. Coli bewachsene Bouillon wurde solange verdünnt, bis gerade noch eine schwache Opaleszenz zu erkennen war. Diese Suspension wurde nun nochmals im Verhältnis 1 : 100 verdünnt und von der auf diese Weise hergestellten Verdünnung jeweils 2 Tropfen auf die verschiedenen Agar-Platten ausgespatelt.

Nach der Einsaat von E. Coli wurden dann Filterblättchen (Schleicher & Schüll Nr. 22, Ø 9 mm) aufgelegt, auf welche die zu untersuchenden Sulfonamide - in Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen n-Natronlauge gelöst - in Mengen von 25, 50, 100, 150, 200 γ Wirkstoffgehalt aufgebracht waren.

Als Vergleichssubstanzen dienten Aristamid(R), Orisul(R), und Gantrisin(R), welche in Mengen von je 100 und 200 γ Wirkstoffgehalt ebenfalls in oben beschriebener Weise auf Filterblättchen aufgebracht worden waren.

Nach einer Vordiffusionszeit von 30 Minuten bei Zimmertemperatur wurden die Agarplatten über Nacht im Brutschrank bei 37° inkubiert.

Die Vergleichssubstanzen zeigten nach 12 Stunden Hemmhöfe von 24 - 36 mm Ø. Bei den auf ihre antibakterielle Wirksamkeit zu untersuchenden Sulfonamiden XLIV, XLVI, XLVIII und L konnte in keinem Falle eine Hemmwirkung festgestellt werden.

Aus der bei diesen In-vitro-Versuchen festgestellten Unwirksamkeit gegenüber einem bestimmten Keim (Escherichia Coli) kann selbstverständlich weder auf eine allgemeine Unwirksamkeit bei In-vitro-Versuchen, noch auf ein Fehlen der Wirkung in vivo geschlossen werden. Eine weitergehende Untersuchung der dargestellten Sulfonamide, insbesondere eine Testung in vivo, soll bei späteren Versuchen vorgenommen werden.

Die Untersuchung der dargestellten Verbindungen auf antibakterielle Wirksamkeit erfolgte unter Anleitung von Herrn Dr. med. H. Antweiler, dem ich an dieser Stelle herzlich dafür danken möchte.

Experimenteller Teil

Anmerkung:

Die Elementaranalysen wurden ausgeführt im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, vorm. Dr. Ing. A. Schoeller, Oberfranken, und im Mikroanalytischen Laboratorium A. Bernhardt, Mühlheim / Ruhr.

o-Dimethylamino-azo-toluol (I)

10,7 g o-Toluidin (100 mMol) werden in 100 ml 3n-Salzsäure (330 mMol) gelöst. Dazu läßt man bei einer Temperatur von 0 - 5° unter Rühren 7,6 g Natriumnitrit (110 mMol), gelöst in 30 ml Wasser, zutropfen. Die Diazoniumsalzlösung läßt man bei 0 - 5° unter Rühren zu 45 g einer 33 %igen wässrigen Dimethylaminlösung (330 mMol) zutropfen. I scheidet sich als gelb gefärbtes Öl ab. Nach beendeter Umsetzung läßt man 2 Stunden stehen und schüttelt dann dreimal mit 50 ml Äther aus. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Natriumsulfat getrocknet,und anschließend wird der Äther auf dem Wasserbad abdestilliert. Das als Rückstand verbleibende rohe o-Dimethylamino-azo-toluol reinigt man durch Destillation im Vakuum.

Hellgelbes Öl.

Siedepunkt: 125° / 12 mm Hg.

Ausbeute: 11,2 g (68 % d. Th.)

$C_9H_{13}N_3$ (163,2)

Ber:	C 66,19 %	Gef:	C 66,45 %
	H 8,04 %		H 8,10 %
	N 25,75 %		N 25,78 %

Indazol aus o-Dimethylamino-azo-toluol

7 g o-Dimethylamino-azo-toluol (43 mMol) werden mit einer Mischung aus 25 ml Acetanhydrid und 25 ml Benzol 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden das Benzol und das überschüssige Acetanhydrid im Vakuum abdestilliert. Der

Rückstand wird zur Verseifung der Acetylverbindung mit 20 ml 3n-Salzsäure 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde lang mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat aus saurer Lösung, das Kresolverbindungen und Essigsäure enthält, wird verworfen. Das Reaktionsgemisch wird mit Natronlauge alkalisiert und 2 - 3 Stunden mit Wasserdampf destilliert. Aus diesem Destillat wird das Indazol mit Äther ausgeschüttelt. Man trocknet die Ätherlösung mit Natriumsulfat und engt auf dem Wasserbad bis zur Kristallisation ein. Die ausfallenden Kristalle, das Indazol, kristallisiert man aus wenig Alkohol-Äther um. Farblose Blättchen.

Fp. 147°

Ausbeute: 0,9 g (18 % d. Th.)

$C_7H_9N_2$ (118,1)

Ber: C 71,18 % Gef: C 71,15 %

H 5,08 % H 5,40 %

3,5-Dimethyl-4-phenylamino-azo-pyrazol (II)

1 g 3,5-Dimethyl-4-amino-pyrazol, hergestellt nach der Vorschrift von Morgan,[15] (9 mMol) wird in 2,5 ml 10n-Salzsäure (25 mMol) gelöst und mit 10 ml Wasser versetzt. Dann werden unter Rühren bei 0° 700 mg Natriumnitrit (10 mMol), gelöst in 10 ml Wasser, zugetropft. Die Diazoniumsalzlösung gibt man bei 0° zu einer Lösung von 2 g Anilin (20 mMol) in 2 ml konzentrierter Salzsäure und 10 ml Wasser. Nach 1 Stunde neutralisiert man das Reaktionsgemisch mit Sodalösung. Die dabei ausfallenden Kristalle saugt man nach 2 - 3

Stunden ab. Zur Entfernung von als Nebenprodukt entstandenem Diazoaminobenzol kocht man mit Petroläther aus. Der unlösliche Rückstand, das gewünschte Triazen II, läßt sich nur schlecht reinigen. Auf eine Elementaranalyse wurde deshalb verzichtet.

Fp. 154 - 155° (Zers.)

Ausbeute: 500 mg (26 % d. Th.)

$C_{11}H_{13}N_5$ (215,2)

1,4-Diacetyl-3-methyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (M) aus II

1 g des rohen Monoaryl-triazens II (4,6 mMol) wird mit 10 ml Acetanhydrid 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen engt man im Vakuum auf etwa 3 - 5 ml ein und saugt nach einer Stunde die ausfallenden Kristallnädelchen ab. Man wäscht mit etwas kaltem Acetanhydrid nach und kristallisiert aus Petroläther oder Methylalkohol um.

Farblose bis gelbliche Nadeln.

Fp. 190°

Der Mischschmelzpunkt mit von Markert hergestellter Substanz M zeigte keine Depression.

Ausbeute: 126 mg (13 % d. Th. bezogen auf rohes II oder 7 % bezogen auf 3,5-Dimethyl-4-amino-pyrazol)

3,5-Dimethyl-4-methylamino-azo-pyrazol (III)

1 g 3,5-Dimethyl-4-amino-pyrazol (9 mMol) wird in 3 ml 10n-Salzsäure (30 mMol) gelöst und mit 10 ml Wasser ver-

setzt. Man diazotiert analog der Darstellung von II und gibt die Diazoniumsalzlösung zu 10 ml einer 10 %igen Monomethylaminlösung (32 mMol). Nach 2 Stunden saugt man die ausgefallenen Kristalle ab. Auch dieses Triazen III ließ sich nicht reinigen. Deshalb mußte auch hier auf eine Elementaranalyse verzichtet werden.

Farblose bis gelbliche Nadeln.

Fp. 157 - 159°

Ausbeute: 900 mg (65 % d. Th.)

$C_6H_{11}N_5$ (153,2)

1,4-Diacetyl-3-methyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (M) aus III

450 mg des rohen Monomethyltriazens III (3 mMol) werden mit 10 ml Acetanhydrid zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der Darstellung von M aus II.

Ausbeute: 30 mg (5 % d. Th. bezogen auf rohes III oder 3 % bezogen auf 3,5-Dimethyl-4-aminopyrazol.

Fp. 190°

Der Mischschmelzpunkt mit dem aus dem Triazen II dargestellten M, wie mit von Markert hergestelltem M, zeigte keine Depression.

A N M E R K U N G :

Die folgenden Substanzen IV bis VIII wurden bereits von H. Markert bei seiner Dissertation[3] dargestellt. Der Vollständigkeit halber führe ich die Darstellungsvorschriften dieser für diese Arbeit wichtigen Substanzen

hier an. Die Vorschriften für IV und VII wurden unverändert übernommen. Auf die Reindarstellung und Elementaranalyse des Triazens V hatte Markert verzichtet. Dies wurde nachgeholt und ist im Folgenden angeführt. Auf die Wiederholung der Analysenergebnisse für IV, VI, VII, VIII wurde verzichtet. Für V, VI und VIII wurden aus Gründen der Zweckmäßigkeit die Vorschriften geändert.

3-Methyl-4-amino-pyrazol-carbonsäure(5)-amid (IV)

Zu 10 g 3-Methyl-4-nitro-5-carbamido-pyrazol, das sich nach der Vorschrift von Musante[16] gut herstellen läßt, suspendiert in 300 ml Methanol, gibt man 500 mg 10 %ige Palladiumkohle als Katalysator und hydriert unter Normalbedingungen solange, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird (Verbrauch: 4,4 l Wasserstoff). Dann filtriert man den Katalysator ab und destilliert das Methanol vollkommen ab, wobei ein weißgelblicher Rückstand bleibt, den man zur Reinigung aus Wasser umkristallisiert und bei 110° trocknet.

Farblose Kristalle.

Fp. 218 - 220°

Ausbeute: 6,2 g (75 % d. Th.)

$C_5H_8N_4O$ (140,1)

3-Methyl-4-diäthylamino-azo-pyrazol-carbonsäure(5)-amid (V)

44 g 3-Methyl-4-amino-pyrazol-carbonsäure(5)-amid (0,314 Mol), gelöst in 100 ml 10n-Salzsäure (1 Mol) und 200 ml Wasser,

werden bei 0° unter Rühren mit 22 g Natriumnitrit (0,32 Mol), gelöst in 80 ml Wasser, langsam diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung läßt man 1 Stunde bei 0 - 5° stehen und setzt sie dann langsam bei 0 - 5° einer Lösung von 80 g Diäthylamin (1,1 Mol) in 160 ml Wasser zu. Das Reaktionsgemisch übersättigt man mit Kochsalz und saugt nach 2 Stunden das ausgefallene Triazen V ab. Die Mutterlauge bringt man mit stark verdünnter Salzsäure auf p_H 6,5 - 7 und läßt einige Stunden stehen. Dabei fällt der Rest des Triazens aus. Das rohe Triazen V wird an der Luft getrocknet und kann ohne Reinigung zur Darstellung von VI weiterverarbeitet werden.
Farblose filzige Nadeln.
Rohausbeute: 56 g (80 % d. Th.)
Zur Reinigung für die Elementaranalyse kristallisiert man aus Methanol um.
Farblose Blättchen.
Fp. 176 - 178°
$C_9H_{16}N_6O$ (224,3)

Ber:	C 48,19 %	Gef:	C 48,26 %
	H 7,18 %		H 6,70 %
	N 37,45 %		H 37,40 %

1,4-Diacetyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-(N-acetyl)-carbonsäure(3)-amid (VI)

50 g Triazen V (0,223 Mol) werden mit 500 ml Acetanhydrid am Rückflußkühler 15 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Dann wird die Lösung sofort heiß filtriert und zum Abkühlen beiseite gestellt. Aus der erkalteten Lösung fallen gelbe

Kristalle aus, die man zur Reinigung aus Acetanhydrid unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

Farblose Blättchen.

Fp. 220°

Ausbeute: 56 g (90 % d. Th.)

$C_{11}H_{11}N_5O_4$ (277,2)

Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-amid (VII)

2 g Acetyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol VI (7,2 mMol), suspendiert in 25 ml 2n-Natronlauge, erhitzt man unter Rückfluß 10 Minuten zum Sieden, wobei die Substanz in Lösung geht. Die erkaltete Lösung wird mit 20 ml 3n-Salzsäure angesäuert, wobei schwach gelblich gefärbte Kristalle ausfallen, die man zur Reinigung aus viel Wasser umkristallisiert.

Farblose Nadeln.

Fp. oberhalb 400° (Zers.)

Ausbeute: 850 mg (79 % d. Th.)

$C_5H_5N_5O$ (151,1)

Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3) (VIII)

7 g Acetyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol VI (25 mMol) werden mit 70 ml konzentrierter Salzsäure und 70 ml Wasser 3 Stunden lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die Substanz geht dabei allmählich in Lösung. Man läßt erkalten und saugt dann die ausgefallene freie Carbonsäure VIII ab. Dieses Rohprodukt löst man in gesättigter Bikarbonatlösung auf, filtriert diese Lösung und fällt mit verdünnter Salzsäure

einen gallertigen Niederschlag aus. Dieser Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 110 - 120° getrocknet.

Filzige Nadeln.

Fp. 246 - 248° (Zers.)

Ausbeute: 3,5 g (92 % d. Th.)

$C_5H_4N_4O_2$ (152,1)

Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-methylester (IX)

a) 10 g Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3) (65 mMol) werden in 300 ml Methanol suspendiert. Nun leitet man ohne zusätzliches Erwärmen 2 - 3 Stunden lang trockenen Chlorwasserstoff ein. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich dabei von selbst auf ca. 50°. Nach etwa 3 Stunden erwärmt man unter weiterem Einleiten von Chlorwasserstoff und hält das Reaktionsgemisch ca. 3 Stunden auf Siedetemperatur. Dabei muß die Substanz allmählich völlig in Lösung gehen. Sollte dies nicht der Fall sein, gibt man noch weiteres Methanol zu. Nach Ablauf von 3 Stunden bricht man ab, dampft die Flüssigkeit auf ca. 120 ml ein und gießt auf 1 l Eiswasser. Den dabei ausfallenden Ester saugt man nach einer Stunde ab, schlemmt ihn in überschüssiger Natriumbikarbonatlösung, saugt wieder ab und trocknet nach gutem Auswaschen mit Wasser an der Luft. Zur Elementaranalyse kristallisiert man aus viel Wasser um.

Fp. 273° (Zers.)

Ausbeute: 10,5 g (96 % d. Th.)

$C_6H_6N_4O_2$ (166,1)

Ber: C 43,39 % Gef: C 43,59 %

H 3,64 % H 3,90 %

N 33,73 % N 33,49 %

b) 10 g Carbonsäure VIII werden mit 60 ml Methanol und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure 10 Stunden lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dann gießt man auf 300 ml Eiswasser und saugt nach einer Stunde den ausgefallenen Ester ab. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei Vorschrift a.

Ausbeute: 10,2 g (94 % d. Th.)

Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-hydrazid (X)

25 g Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-methylester IX (0,15 Mol) suspendiert man fein verrieben mit 75 g Hydrazinhydrat (1,5 Mol) und erhitzt das Gemisch am Steigrohr im Ölbad 1 Stunde lang zum Sieden. Nach dem Erkalten destilliert man das überschüssige Hydrazinhydrat im Vakuum völlig ab. Den verbleibenden Rückstand, das rohe Hydrazid, kristallisiert man aus Wasser um.

Farblose Nadeln.

Fp. 303 - 306° (Zers.)

Ausbeute: 22 g (88 % d. Th.)

$C_5H_6N_6O$ (166,1)

Ber: N 50,60 % Gef: N 49,86 %

Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-azid (XI)

10 g des Hydrazids X (60 mMol) werden in 200 ml n-Salzsäure und 200 ml Wasser gelöst und bei 0 - 5° mit einer Lösung von 5 g Natriumnitrit (71 mMol) in 50 ml Wasser tropfenweise versetzt. Das Azid fällt augenblicklich als voluminöse, viel Wasser einschließende Masse aus. Man saugt ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet mehrere Tage über Calciumchlorid im Vakuumexsiccator.

Farblose Kristalle.

Fp. 150° (explosive Zersetzung)

Ausbeute: 10,1 g (94 % d. Th.)

$C_5H_3N_7O$ (177,1)

Da das Azid nicht zu reinigen ist, wurde keine Elementaranalyse durchgeführt.

Anmerkung: Das Azid muß vor Weiterverarbeitung völlig trocken sein und fein verrieben werden. Es läßt sich gefahrlos pulverisieren. (Azidstickstoff 23,8 %)

Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-aethylurethan(3) (XII)

5 g des Azids XI (28 mMol) werden mit 500 ml Äthanol am Rückflußkühler bis zur völligen Auflösung der Substanz zum Sieden erhitzt. Dann läßt man noch 2 Stunden sieden, filtriert von eventuellen Verunreinigungen ab und engt die Lösung auf ca. 100 ml ein. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen, flockigen Verunreinigungen abgesaugt. Die klare Lösung engt man nun bis zur beginnenden Kristal-

lisation ein, saugt die Kristalle nach dem Erkalten ab und wäscht mit wenig eiskaltem Äthanol nach. Aus der Mutterlauge und Waschflüssigkeit wird durch weiteres Einengen der Rest des Urethans gewonnen.

Rohe Gesamtausbeute: 5,5 g

Reinigung des Rohproduktes: Das Rohprodukt wird in 60 ml 15 %iger Salzsäure aufgelöst und eine halbe Stunde am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen neutralisiert man mit verdünnter Natronlauge. Nach einer Stunde saugt man die ausgefallenen Kristalle ab und kristallisiert aus Wasser um.

Farblose Nadeln.

Fp. 208 - 209°

Ausbeute: 3,7 g (67 % d. Th.)

$C_7H_9N_5O_2$ (195,2)

Ber:		Gef:	
C	43,07 %	C	43,05 %
H	4,65 %	H	5,03 %
N	35,88 %	N	35,53 %

3-Diacetylamino-1,4-diacetyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XIII)

10 g Azid XI (56 mMol) werden mit 100 ml Acetanhydrid allmählich auf dem Wasserbad erwärmt. Wenn das Wasserbad Siedetemperatur erreicht, ist bei dem Reaktionsgemisch deutliche Gasentwicklung zu bemerken. Man beläßt das Reaktionsgemisch bis zur Beendigung der Gasentwicklung (ca. 3 - 4 Std.) auf dem siedenden Wasserbad. Dann erhitzt man die Mischung am Drahtnetz noch 30 Minuten zum Sieden und filtriert sofort heiß vom Ungelösten ab. Das Filtrat ver-

setzt man mit Aktivkohle und erhitzt nochmals 30 Minuten zum Sieden. Dann wird abfiltriert und die klare Lösung auf ca. 30 ml eingeengt. Beim Stehen über Nacht scheiden sich farblose bis leicht gelbliche, grobe Kristalle ab, die man aus einem Gemisch von Benzol und Acetanhydrid (4 + 1) umkristallisiert.

Farblose, grobe, rhomboedrische Kristalle.

Fp. 135 - 136°

Ausbeute: 10 g (61 % d. Th.)

$C_{12}H_{13}N_5O_4$ (291,3)

Ber:	C 49,48 %	Gef:	C 49,50 %
	H 4,50 %		H 4,55 %
	N 24,05 %		N 24,04 %

1-(bzw.4-)Acetyl-3-acetylamino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XIV)

1 g der Tetra-acetyl-Verbindung XIII (3 mMol) wird fein verrieben und in 30 ml Wasser suspendiert. Dieses Gemisch wird 1 Stunde lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt und die verbliebene, feste Substanz nach dem Erkalten abgesaugt. Das Rohprodukt kristallisiert man aus viel Eisessig um.

Farblose Nadeln aus Eisessig.

Fp. 310 - 313°

Ausbeute: 600 mg (84 % d. Th.)

$C_8H_9N_5O_2$ (207,2)

Ber:	C 46,37 %	Gef:	C 46,58 %
	H 4,38 %		H 4,60 %
	N 33,81 %		N 33,12 %

3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XV)

5 g der Tetra-acetyl-Verbindung XIII (17 mMol) werden mit 20 ml konzentrierter Salzsäure und 25 ml Wasser am Rückflußkühler 1 Stunde lang zum Sieden erhitzt. XIII geht dabei allmählich in Lösung. Dann dampft man im Vakuum bis zur Trockne ein. Den verbleibenden Rückstand löst man in wenig Wasser und versetzt mit gesättigter Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion. Diese Lösung wird im Vakuum wieder bis zur völligen Trockne eingedampft. Zur restlosen Trocknung des Rückstandes versetzt man zweimal mit wenig absolutem Alkohol und ein drittes Man mit einem Gemisch aus absolutem Alkohol und Benzol und zieht die Lösungsmittel jeweils auf dem Wasserbad im Vakuum scharf ab. Der Rückstand, der aus Soda und der freien Base XV sowie etwas Kochsalz besteht, wird nun im Soxhlet-Extraktor mit absolutem Alkohol extrahiert, wobei XV in Lösung geht und Soda und Kochsalz im Extraktor zurückbleiben. Die alkoholische Lösung von XV dampft man im Vakuum zur Trockne ein. Das als Rückstand verbleibende XV verarbeitet man am besten als Rohprodukt weiter, da es luftempfindlich ist und sich nur schwierig umkristallisieren läßt.
Zur Analyse wurde das Rohprodukt aus wenig Äthanol-Äther (1 + 1) umkristallisiert.
Farblose Nadeln.
Fp. 216 - 217° (Zers.)
Ausbeute (roh): 1,6 g (76 % d. Th.)
$C_4H_5N_5$ (123,1)

Ber: C 39,03 % Gef: C 38,97 %
H 4,09 % H 3,88 %
N 56,89 % N 57,61 %

1-(bzw.4-)Benzoyl-3-benzoylamino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XVI)

1 g der Aminoverbindung XV (8 mMol) werden in 12 ml 2n-Natronlauge (24 mMol) gelöst und tropfenweise unter Umschütteln mit 1,4 g Benzoylchlorid (10 mMol) versetzt. Dann läßt man über Nacht stehen, saugt am nächsten Tag die ausgefallene, klumpige Masse ab und trocknet sie an der Luft. Dann wird diese Masse mit Äther verrieben und abgesaugt. Zur Analyse wird mehrmals aus Eisessig umkristallisiert.

Farblose sechskantige Prismen.

Fp. 222°

Ausbeute: 2 g (77 % d. Th.)

$C_{18}H_{13}N_5O_2$ (331,3)

Ber: C 65,25 % Gef: C 64,96 %
H 3,96 % H 3,88 %
N 21,14 % N 20,80 %

1,4-Dimethyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3) (XVII)

5 g Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3) (VIII) (33 mMol) werden in einer aus 16 g Natriumhydroxid (400 mMol) und 250 ml Wasser bereiteten Natronlauge gelöst. Nun tropft man 39 g Dimethylsulfat (300 mMol) unter Wasserkühlung und stetigem Rühren langsam im Verlaufe von 3 - 4 Stunden

zu. Es ist darauf zu achten, daß das Reaktionsgemisch immer eine Temperatur zwischen 15° und 20° hält. Ist das Dimethylsulfat vollständig zugesetzt, rührt man solange weiter, bis die Lösung völlig klar geworden ist und setzt dann tropfenweise verdünnte Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion der Lösung zu. Es fallen allmählich gelbe Kristalle aus, die man nach 12 - 15 Stunden absaugt. Nach dem Trocknen an der Luft kristallisiert man aus Isopropanol unter Zusatz von Aktivkohle um.

Farblose Nadeln.

Fp. 226° (Zers.)

Ausbeute: 1,9 g (32 % d. Th.)

$C_7H_8N_4O_2$ (180,2)

Ber:	C 46,66 %	Gef:	C 47,09 %
	H 4,48 %		H 4,28 %
	N 31,10 %		N 31,80 %

Anmerkung: XVII ist in wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung leicht löslich und mit Salzsäure unverändert wieder ausfällbar.

1-(bzw.4-)Methyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-methylester (XVIII)

3 g Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-methylester (IX) (18 mMol) werden fein verrieben und in 300 ml Methanol suspendiert. Dazu gibt man ca. 6 g Diazomethan (140 mMol) in Äther gelöst und läßt das Reaktionsgemisch 3 - 4 Stunden im Eisbad stehen. Unter Stickstoffentwicklung geht IX allmählich in Lösung. Dann wird die Lösung filtriert und das

überschüssige Diazomethan und das Methanol-Äthergemisch völlig abdestilliert. Den verbleibenden Rückstand extrahiert man mit Benzol und engt die Benzollösung nach Behandlung mit wenig Aktivkohle bis zur Kristallisation ein. Zur Analyse kristallisiert man mehrmals aus Benzol um.

Farblose Kristalle.

Fp. 205 - 206°

Ausbeute: 600 mg (17 % d. Th.)

$C_7H_8N_4O_2$ (180,2)

Ber:	C 46,66 %	Gef:	C 46,82 %
	H 4,48 %		H 4,62 %
	N 31,10 %		N 31,18 %

Anmerkung: XVIII ist im Gegensatz zu der Carbonsäure XVII, welche die gleiche Summenformel besitzt, in wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung nicht löslich. Der Mischschmelzpunkt zwischen XVII und XVIII ergab eine Depression von 20°.

1-(bzw.4-)Methyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3) (XIX)

500 mg des Esters XVIII werden mit 15 ml 3n-Natronlauge 30 Minuten lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen säuert man mit verdünnter Salzsäure an, saugt die ausgefallene Substanz ab und trocknet an der Luft. Dann kristallisiert man aus Isopropanol um.

Farblose Nadeln.

Fp. 238°

Ausbeute: 400 mg (90 % d. Th.)

$C_6H_6N_4O_2$ (166,1)

Ber: C 43,38 % Gef: C 43,72 %
H 3,64 % H 3,70 %
N 33,73 % N 33,21 %

Anmerkung: XIX löst sich leicht in Natriumhydrogencarbonatlösung und ist mit Salzsäure unverändert wieder ausfällbar.

1-(bzw.4-)Methyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-hydrazid (XX)

1,2 g des Esters XVIII (7 mMol) werden mit 10 ml Hydrazinhydrat und 20 ml Äthanol 2 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Dann zieht man das überschüssige Hydrazinhydrat und das Äthanol im Vakuum völlig ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um.

Farblose Nadeln.

Fp. 216 - 218°

Ausbeute: 900 mg (75 % d. Th.)

$C_6H_8N_6O$ (180,2)

Ber: C 39,99 % Gef: C 40,13 %
H 4,48 % H 4,46 %
N 46,64 % N 46,96 %

Anmerkung: XX darf zur Reinigung nicht mit Aktivkohle behandelt werden, da es sich dabei zersetzt.

1,4-Dimethyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-methylester (XXI)

6 g 1,4-Dimethyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3) (XVII) (33 mMol) werden in eine ätherische Lösung von mindestens 3 g Diazomethan (60 mMol) portionsweise eingetragen. Ist die Gasentwicklung beendet, filtriert man die Lösung und destilliert auf dem Wasserbad das überschüssige Diazomethan und den Äther vollkommen ab. Den Destillationsrückstand kristallisiert man aus Methanol um.

Farblose Nadeln.

Fp. 133 - 134°

Ausbeute: 6 g (92 % d. Th.)

$C_8H_{10}N_4O_2$ (194,2)

Ber: C 49,48 % Gef: C 49,87 %

H 5,19 % H 5,17 %

1,4-Dimethyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-hydrazid (XXII)

6 g des Esters XXI (31 mMol) werden mit 30 ml Hydrazinhydrat 2 Stunden lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Anschließend destilliert man das Hydrazinhydrat im Vakuum völlig ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um.

Farblose Nadeln.

Fp. 146 - 147°

Ausbeute: 4,2 g (70 % d. Th.)

$C_7H_{10}N_6O$ (194,2)

Ber: C 43,29 % Gef: C 43,40 %
H 5,19 % H 5,35 %
N 43,28 % N 42,64 %

1,4-Dimetnyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-azid (XXIII)

3,4 g des Hydrazids XXII (17 mMol) werden in 100 ml Wasser und 4 ml konzentrierter Salzsäure (ca. 40 mMol) gelöst. Dann gibt man bei 0 - 5° unter Rühren eine Lösung von 1,4 g Natriumnitrit (20 mMol) in 20 ml Wasser tropfenweise zu. Das sofort voluminös ausfallende Azid wird abgesaugt und mehrere Tage unter Lichtabschluß im Vakuumexsiccator getrocknet.
Farblose Kristalle, die sich unter Lichteinwirkung rötlich verfärben.
Fp. 127 - 128° (explosive Zersetzung)
$C_7H_7N_7O$ (205,2)
Ausbeute: 3,1 g (86 % d. Th.)
Da XXIII nicht zu reinigen war, wurde keine Elementaranalyse durchgeführt.

1,4-Dimethyl-3-diacetylamino-pyrazolo(4,4-c)pyrazol (XXIV)

10 g Azid XXIII (42 mMol) werden mit 100 ml Acetanhydrid im Wasserbad bis zur Beendigung der Gasentwicklung erhitzt. Das Azid geht dabei allmählich unter Gelbfärbung des Lösungsmittels in Lösung. Nun wird am Drahtnetz unter Rückfluß 1 Stunde lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen destilliert man das Acetanhydrid im Vakuum völlig ab und

kristallisiert den Rückstand aus Benzol unter Zusatz von wenig Acetanhydrid um. Die gelbgefärbte Verunreinigung entfernt man durch Behandlung mit Aktivkohle.

Farblose Kristalle.

Fp. 141°

Ausbeute: 6,7 g (59 % d. Th.)

$C_{10}H_{13}N_5O_2$ (235,2)

Ber:	C 51,07 %	Gef:	C 50,83 %
	H 5,57 %		H 5,40 %

1,4-Dimethyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-hydrochlorid (XXV)

6 g der Diacetyl-Verbindung XXIV (25 mMol) werden mit 20 ml konzentrierter Salzsäure und 20 ml Wasser 1 Stunde am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen destilliert man die Salzsäure im Vakuum völlig ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol-Äther (1 + 1) um.

Farblose Kristalle.

Fp. 235 - 237° (Zers.)

Ausbeute: 4 g (83 % d. Th.)

$C_6H_{10}N_5Cl$ (187,6)

Ber:	C 38,41 %	Gef:	C 38,39 %
	H 5,37 %		H 5,20 %
	N 37,34 %		N 37,08 %
	Cl 18,90 %		Cl 19,60 %

1,4-Dimethyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XXVI)

3 g Hydrochlorid XXV (16 mMol) löst man in 10 ml Wasser und versetzt bis zur alkalischen Reaktion mit gesättigter Sodalösung. Dann dampft man die Lösung im Vakuum bis zur Trockne ein. Zur völligen Trocknung des Rückstandes versetzt man zweimal mit absolutem Alkohol und ein drittes Mal mit einem Gemisch aus Äthanol und Benzol und zieht die Lösungsmittel jeweils im Vakuum scharf ab. Der völlig trockene Rückstand, der aus Soda, Kochsalz und der freien Base XXVI besteht, wird nun im Soxhlet-Extraktor mit absolutem Alkohol extrahiert, wobei XXVI in Lösung geht und die übrigen Anteile im Extraktor zurückbleiben. Die alkoholische Lösung von XXVI dampft man dann im Vakuum bis zur Trockne ein. Da XXVI als schmierige Masse anfiel und nur schwierig zu reinigen war, wurde für die Elementaranalyse daraus das Pikrat (XXVII) dargestellt.
Die freie Base selbst wurde nicht analysiert.
Rohausbeute: 2 g (83 % d. Th.)
$C_6H_9N_5$ (151,2)

1,4-Dimethyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-pikrat (XXVII)

500 mg des Rohproduktes XXVI (3 mMol) löst man in 5 ml Wasser und versetzt mit überschüssiger, gesättigter, wässriger Pikrinsäurelösung. Das sofort ausfallende Pikrat bringt man durch Erhitzen wieder in Lösung und läßt es langsam auskristallisieren. Dann wird abgesaugt und nach dem Trocknen aus Wasser umkristallisiert.

Feine gelbe Nadeln.

Fp. 234°

Ausbeute: 900 mg (71 % d. Th.)

$C_{12}H_{12}N_8O_7$ (380,3)

Ber:	C 37,90 %	Gef.	C 37,84 %
	H 3,18 %		H 3,15 %
	N 29,47 %		N 28,71 %

1-Phenyl-4-phenylhydrazono-5-methyl-pyrazol-carbonsäure(3) (XXIX)

10 g α,γ-Dioxo-β-phenylhydrazono-n-valeriansäure-aethylester (XXVIII) (38 mMol), der sich nach der Vorschrift von Favrel[11] in guter Ausbeute darstellen läßt, werden in eine Lösung von 4,6 g Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser eingetragen. Dann läßt man zur Verseifung des Esters 1 Stunde stehen. Anschließend filtriert man die Lösung, versetzt sie mit 100 g kleingestoßenem Eis und läßt unter stetem Rühren eine lauwarme, filtrierte Lösung von 9 g Phenylhydrazinsulfat in 100 ml Wasser (43 mMol) zutropfen. Nach Beendigung der Umsetzung setzt man noch 20 ml verdünnte Schwefelsäure zu und läßt dann über Nacht stehen. Am nächsten Tag wird abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Rohausbeute: 10 g.

Reinigung des Rohproduktes: 10 g Rohprodukt werden in 40 ml Eisessig durch kurzes Erhitzen gelöst, dann wird die Lösung filtriert und über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag saugt man die ausgefallenen Kristalle ab, wäscht mit wenig Eisessig nach und engt die Eisessig-Mutterlauge auf 10 bis

15 ml im Vakuum ein. Nun impft man mit einem Kristall der ersten Fraktion an, saugt nach 8 - 10 Stunden die zweite Fraktion ab. Die vereinigten Kristallfraktionen kristallisiert man noch ein- bis zweimal aus Methanol um.

Gelbe Nadeln.

Fp. 206° (Zers.)

Ausbeute: 5,7 g (49 % d. Th.)

$C_{17}H_{14}N_4O_2$ (306,3)

Ber:	C 66,65 %	Gef:	C 66,83 %
	H 4,61 %		H 4,73 %
	N 18,29 %		N 17,95 %

1-Phenyl-4-phenylazo-5-methyl-pyrazol-carbonsäure(3)-methylester (XXX)

30 g der Carbonsäure XXIX (0,1 Mol) werden unter Zusatz von 100 ml Methanol mit einer ätherischen Lösung von 12 g Diazomethan (0,28 Mol) versetzt. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung destilliert man das überschüssige Diazomethan ab, engt die Lösung auf 50 ml ein und läßt den Ester auskristallisieren. Nach dem Absaugen wird aus Methanol umkristallisiert.

Gelbe Prismen.

Fp. 92°

Ausbeute: 30 g (89 % d. Th.)

$C_{18}H_{16}N_4O_2$ (320,3)

Ber:	C 67,50 %	Gef:	67,45 %
	H 5,03 %		4,76 %

1-Phenyl-4-phenylazo-5-methyl-pyrazol-carbonsäure(3)-amid (XXXI)

30 g des Esters XXX löst man unter Erwärmen in 600 ml Methanol und leitet in die Lösung unter Wasserkühlung aus einer Bombe Ammoniak-Gas bis zur Sättigung (ca. 3 Stunden) ein. Dann läßt man mindestens 12 Stunden stehen und engt am nächsten Tag ein, wobei das Amid ausfällt. Nach dem Absaugen kristallisiert man aus Methanol um.

Gelbe Nadeln.

Fp. 210 - 212°

Ausbeute: 27 g (94 % d. Th.)

$C_{17}H_{15}N_5O$ (305,3)

Ber:		Gef:	
C	66,87 %	C	66,87 %
H	4,95 %	H	4,92 %
N	22,94 %	N	23,20 %

1-Phenyl-4-amino-5-methyl-pyrazol-carbonsäure(3)-amid (XXXII)

23 g des Amids XXXI (106 mMol) suspendiert man in 200 ml Methanol und setzt metallisches Palladium (gewonnen aus 500 mg $PdCl_2$ durch Vorhydrierung in Methanol) als Katalysator zu. Nun hydriert man bei Zimmertemperatur solange, bis keine wahrnehmbare Wasserstoffaufnahme mehr erfolgt (ca. 4 Stunden). Die Wasserstoffaufnahme beträgt 4080 - 4100 ml. Dann saugt man den Katalysator ab und destilliert das Methanol und das durch Abspaltung entstandene Anilin im Vakuum völlig ab. Der Rückstand wird in Benzol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und bis zur beginnenden Kristalli-

sation eingeengt. Die abgesaugten Kristalle werden dann nochmals aus Benzol umkristallisiert.

Farblose Nadeln.

Fp. 148 - 150°

Ausbeute: 16 g (98 % d. Th.)

$C_{11}H_{12}N_4O$ (216,2)

Ber:	C 61,10 %	Gef:	C 61,53 %
	H 5,59 %		H 5,71 %
	N 25,92 %		N 25,72 %

5-Methyl-6-phenyl-pyrazolo-triazinon(1) (XXXIII)

10 g der Substanz XXXII (46 mMol) löst man in einem Gemisch von 15 ml 10n-Salzsäure (150 mMol) und 200 ml Wasser und tropft bei einer Temperatur von 0 - 5° unter stetigem Rühren eine Lösung von 3,5 g Natriumnitrit (50 mMol) in 30 ml Wasser langsam zu. Dann läßt man eine Stunde im Eisbad stehen und tropft dann diese Diazoniumsalzlösung bei 0 - 5° in eine Lösung von 11 g Diäthylamin (150 mMol) in 50 ml Wasser ein. Nach einer Stunde säuert man das Reaktionsgemisch mit sehr verdünnter Salzsäure an, läßt eine Stunde stehen und saugt dann das ausgefallene Produkt ab. Das Filtrat prüft man durch weitere tropfenweise Zugabe von Salzsäure auf Vollständigkeit der Fällung. Das abgesaugte Rohprodukt wird nach dem Trocknen an der Luft aus Methanol umkristallisiert.

Farblose Nadeln aus Methanol.

Fp. 186 - 187° (die Substanz verfestigt sich nach dem Durchschmelzen sofort wieder und zersetzt sich bei 330 - 332°)

Ausbeute: 9,5 g (90 % d. Th.)

$C_{11}H_9N_5O$ (227,2)

Ber:		Gef:	
C	58,15 %	C	57,99 %
H	4,00 %	H	3,62 %
N	30,81 %	N	30,83 %

Anmerkung: Läßt man die auf die soeben beschriebene Weise dargestellte Diazoniumsalzlösung 72 Stunden stehen, so beginnen sich allmählich Kristalle daraus abzuscheiden, die sich ebenfalls als XXXIII identifizieren lassen.

Schwerlöslicher gelber Körper (Y)

5 g des Triazinons XXXIII werden mit 50 ml Acetanhydrid am Rückflußkühler erhitzt. Beim Ansteigen der Temperatur geht XXXIII in Lösung. Erreicht das Reaktionsgemisch Siedetemperatur, fällt ein gelber, schwerlöslicher Körper aus. Nach einer Siedezeit von 15 Minuten läßt man erkalten und saugt das ausgefallene Produkt ab. Y ist in allen Lösungsmitteln schwerlöslich und läßt sich nicht umkristallisieren. Die Struktur von Y ist unbekannt.

Ausbeute: 3,7 g

Fp. 268 - 270°

Anmerkung: Aus der Mutterlauge von Y ließen sich nach dem Einengen 70 mg einer Substanz isolieren, die sich mit der später synthetisierten Substanz XXXVII (1-Phenyl-3-(N-acetyl-)carbamido-4-acetyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol) identisch erwies.

1-Phenyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3) (XXXIV)

10 g des gelben Körpers Y werden mit 100 ml 2n-Natronlauge eine Stunde lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Y geht dabei allmählich in Lösung. Nach dem Erkalten säuert man die Lösung mit verdünnter Salzsäure an. Die ausfallende Substanz saugt man ab und wäscht mit Wasser nach. Nach dem Trocknen löst man die Substanz in Natriumhydrogenkarbonatlösung, behandelt die Lösung mit Aktivkohle und fällt dann daraus mit verdünnter Salzsäure XXXIV wieder aus. Zur Analyse wurde aus viel Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Fp. 290° (Zers.)

Ausbeute: 8 g (Berechnung der theoret. Ausb. ist nicht möglich, da die Struktur des gelben Körpers Y unbekannt.)

$C_{11}H_8N_4O_2$ (228,2)

Ber:		Gef:	
C	57,89 %	C	58,28 %
H	3,54 %	H	3,61 %
N	24,56 %	N	24,86 %

1-Phenyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-methylester (XXXV)

10 g der Carbonsäure XXXIV (43 mMol) werden fein verrieben und in 250 ml Methanol suspendiert. Dann setzt man vorsichtig 20 ml konzentrierte Schwefelsäure zu und erhitzt das Ganze 3 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden. Anschliessend engt man auf ca. 100 ml ein und gießt das Gemisch auf 150 g kleingestoßenes Eis. Nach 2 Stunden saugt man den

ausgefallenen Ester ab und schlemmt ihn am Rührwerk 1 Stunde mit überschüssiger Natriumhydrogenkarbonatlösung und läßt dann über Nacht stehen. Am nächsten Tag saugt man ab, trocknet und kristallisiert aus Methanol um.

Farblose Nadeln.

Fp. 208°

Ausbeute: 10 g (94 % d. Th.)

$C_{12}H_{10}N_4O_2$ (242,2)

Von XXXV wurde das Molekulargewicht (nach Rast in Kampfer) bestimmt. Ergebnis: 242,0.

Ber:	C 59,50 %	Gef:	C 59,09 %
	H 4,17 %		H 4,22 %
	N 23,13 %		N 22,97 %

1-Phenyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-amid (XXXVI)

Man löst 2 g des Esters XXXV (8 mMol) in 50 ml Methanol unter Erwärmen auf, läßt unter Vermeidung der Kristallisation erkalten und versetzt dann mit 100 ml konzentriertem Ammoniak. Nach 24 Stunden haben sich Kristalle abgeschieden, die man absaugt und aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

Farblose Nadeln.

Fp. 319 - 321° (Zers.)

Ausbeute: 1,2 g (64 % d. Th.)

$C_{11}H_9N_5O$ (227,2)

Ber:	C 58,15 %	Gef:	C 58,32 %
	H 4,00 %		H 3,87 %

1-Phenyl-3-(N-acetyl-)carbonamido-4-acetyl-pyrazolo-(4,3-c)pyrazol (XXXVII)

Man erhitzt 1 g des Amids XXXVI (4,4 mMol) mit 20 ml Acetanhydrid 1 Stunde lang am Rückflußkühler zum Sieden und läßt dann erkalten. Es scheiden sich Kristalle ab, welche man absaugt und aus Acetanhydrid umkristallisiert.
Farblose Nadeln.
Fp. 252 - 254°
Ausbeute: 1 g (73 % d. Th.)
$C_{15}H_{13}N_5O_3$ (311,3)

Anmerkung: XXXVII ist mit der aus der Mutterlauge des gelben Körpers Y (s. S. 75) in geringer Menge isolierten Substanz identisch. Der Mischschmelzpunkt aus beiden Verbindungen zeigte keine Depression.

1-Phenyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-hydrazid (XXXVIII)

26 g des Esters XXXV (107 mMol) werden mit 500 ml Äthanol und 100 g Hydrazinhydrat (2 Mol) 1 Stunde lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dann läßt man abkühlen und dampft die Lösung im Vakuum völlig ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Äthanol um.
Farblose Nadeln.
Fp. 266 - 268° (Zers.)

Ausbeute: 18,5 g (71 % d. Th.)

$C_{11}H_{10}N_6O$ (242,2)

Ber: C 54,54 % Gef: C 54,38 %

H 4,17 % H 4,13 %

1-Phenyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-azid (XXXIX)

15 g des Hydrazids XXXVIII (62 mMol) löst man in einer Mischung von 20 ml 10n-Salzsäure (0,2 Mol) und 500 ml Wasser auf und versetzt bei 0 - 5° tropfenweise mit einer Lösung von 5 g Natriumnitrit (72 mMol) in 100 ml Wasser. Das Azid fällt augenblicklich als voluminöse Masse aus. Man saugt ab und trocknet unter Lichtabschluß über Calciumchlorid im Vakuumexsiccator.

Farblose Kristalle, die sich unter Lichteinfluß graurot verfärben.

Fp. 146° (explos. Zers.)

Ausbeute: 15 g (95 % d. Th.)

Das Azid XXXIX läßt sich nicht reinigen und wurde deshalb nicht analysiert.

1-Phenyl-3-diacetylamino-4-acetyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XL)

5 g Azid XXXIX erhitzt man mit 100 ml Acetanhydrid vorsichtig bei langsam ansteigender Temperatur. Das Azid geht unter Gasentwicklung in Lösung. Wenn die Siedetemperatur erreicht wird, fällt eine gelbe, schwerlösliche Substanz aus. Man läßt 30 Minuten sieden und filtriert dann von dem schwerlöslichen Nebenprodukt ab. Die filtrierte Lösung behandelt

man mit Aktivkohle und engt sie dann auf 20 bis 30 ml ein. Nach 3 Stunden kann man die entstandenen Kristalle absaugen. Aus der Mutterlauge gewinnt man durch Einengen nochmals Kristalle. Die vereinigten Kristallfraktionen werden aus wenig Acetanhydrid umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Fp. 240°

Ausbeute: 1,9 g (30 % d. Th.)

$C_{16}H_{15}N_5O_3$ (325,3)

Ber:		Gef:	
C	59,07 %	C	58,98 %
H	4,65 %	H	4,56 %
N	21,53 %	N	21,18 %

1-Phenyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-hydrochlorid (XLI)

1 g der Triacetylverbindung XL (3 mMol) wird mit 30 ml 20 %iger Salzsäure 30 Minuten lang zum Sieden erhitzt. XL geht dabei allmählich in Lösung. Beim Erkalten scheiden sich farblose Kristalle ab, welche man absaugt und aus 20 %iger Salzsäure umkristallisiert.

Farblose Blättchen.

Fp. 228 - 230° (Zers.)

Ausbeute: 700 mg (96 % d. Th.)

$C_{10}H_{10}N_5Cl$ (235,7)

Ber:		Gef:	
C	50,96 %	C	51,31 %
H	4,28 %	H	4,26 %
N	29,72 %	N	30,07 %
Cl	15,04 %	Cl	14,48 %

1-Phenyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XLII)

2 g des Hydrochlorids XLI (4 mMol) werden in 30 ml Methanol gelöst und unter Zusatz von 10 ml Ammoniakflüssigkeit 30 Minuten lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dann dampft man die Lösung im Vakuum bis zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Wasser um.

Farblose, feine Nadeln.

Fp. 218° (Zers. Braunfärbung ab 205°)

Ausbeute: 1,5 g (88 % d. Th.)

$C_{10}H_9N_5$ (199,2)

Ber:		Gef:	
C	60,29 %	C	60,61 %
H	4,56 %	H	4,72 %
N	35,16 %	N	34,39 %

3-(p-Acetylamino-benzol-sulfonamido)-pyrazolo(4,3-c)-pyrazol (XLIII)

1 g 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XV) (8 mMol) löst man in 50 ml wasserfreiem Pyridin und trägt in diese Lösung bei 0° unter stetigem Rühren 4,7 g p-Acetylamino-benzolsulfochlorid ein. Nun läßt man über Nacht stehen und erhitzt am nächsten Tag 6 Stunden lang am Rückflußkühler zum Sieden. Nach dem Abkühlen destilliert man das Pyridin im Vakuum völlig ab und nimmt den Rückstand mit 10 ml Aceton und 20 ml Äthanol auf. Diese Lösung gießt man auf eine Mischung von 5 ml konzentrierter Salzsäure und 100 g kleingestoßenem Eis. Das ausfallende Produkt saugt man nach 12 bis 24 Stunden ab, wäscht mit stark verdünnter

Salzsäure nach, löst das Produkt in n/10-Natronlauge, filtriert die Lösung und fällt das Acetyl-Sulfonamid mit verdünnter Salzsäure wieder aus. Nach dem Trocknen kristallisiert man aus viel Äthanol um.

Farblose Nadeln.

Fp. 268 - 270° (Zers.)

Ausbeute: 2 g (77 % d. Th.)

$C_{12}H_{12}N_6O_3S$ (320,3)

Ber:		Gef:	
C	45,00 %	C	45,08 %
H	3,78 %	H	4,00 %
N	26,24 %	N	26,16 %
S	10,01 %	S	9,78 %

3-(p-Aminobenzol-sulfonamido)-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XLIV)

1 g Acetylsulfonamid XLIII (3 mMol) wird mit 25 ml 2n-Natronlauge 1 Stunde lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und das ausgefallene Sulfonamid abgesaugt. Man wäscht mit Wasser nach und kristallisiert aus viel Wasser um.

Farblose Nadeln.

Fp. 258° (Zers.)

Ausbeute: 840 mg (97 % d. Th.)

$C_{10}H_{10}N_6O_2S$ (278,3)

Ber:		Gef:	
C	43,16 %	C	43,19 %
H	3,62 %	H	3,72 %
N	30,20 %	N	30,34 %
S	11,52 %	S	11,42 %

1-Phenyl-3-(p-acetylamino-benzol-sulfonamido)-pyrazolo-(4,3-c)pyrazol (XLV)

1 g 1-Phenyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol (XLII) (5 mMol) wird in 40 ml wasserfreiem Pyridin gelöst. Dann setzt man bei 0° 2,3 g p-Acetylamino-benzol-sulfochlorid (10 mMol) zu, läßt über Nacht stehen und erhitzt am nächsten Tag 6 Stunden lang am Rückflußkühler zum Sieden. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie bei der Darstellung der Substanz XLIII. Das Rohprodukt wird aus Äthanol + Wasser (1 + 1) umkristallisiert.

Farblose Nadeln.

Fp. 245° (Zers.)

Ausbeute: 1,9 g (93 % d. Th.)

Die Verbindung enthält 1/2 Mol Wasser.

$C_{18}H_{16}N_6O_3S + 1/2\ H_2O$ (405,4)

Ber:	C 53,33 %	Gef:	C 53,51 %
	H 4,23 %		H 5,06 %
	N 20,74 %		N 20,66 %

1-Phenyl-3-(p-amino-benzol-sulfonamido)-pyrazolo(4,3-c)-pyrazol (XLVI)

1 g Acetyl-Sulfonamid XLV (2,4 mMol) wird mit 25 ml 2n-Natronlauge analog der Vorschrift zur Darstellung von XLIV verseift. Umkristallisiert wird aus n-Butanol.

Farblose Nadeln.

Fp. 309° (Zers.)

Ausbeute: 800 mg (92 % d. Th.)

$C_{16}H_{14}N_6O_2S$ (354,4)

Ber:	C 54,22 %	Gef:	C 54,56 %
	H 3,99 %		H 4,22 %
	N 23,72 %		N 23,19 %
	S 9,05 %		S 8,65 %

3-Methyl-4-(p-acetylamino-benzol-sulfonamido)pyrazol-carbonsäure(5)-amid (XLVII)

5 g 3-Methyl-4-amino-pyrazol-carbonsäure(5)-amid (IV) (29 mMol) löst man in 75 ml Pyridin und versetzt bei 0° mit 9,2 g p-Acetylamino-benzol-sulfochlorid (40 mMol), läßt über Nacht stehen und erhitzt am nächsten Tag 6 Stunden lang am Rückflußkühler zum Sieden. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie bei der Darstellung der Substanz XLIII. Das Rohprodukt kristallisiert man aus Wasser um. Farblose Nadeln.

Fp. 307° (Zers.)

Ausbeute: 6,3 g (52 % d. Th.)

$C_{13}H_{15}N_5O_4S$ (337,3)

Ber:	C 46,28 %	Gef:	C 46,31 %
	H 4,49 %		H 4,56 %
	N 20,76 %		N 20,52 %

3-Methyl-4-(p-amino-benzol-sulfonamido)-pyrazol-carbonsäure(5)-amid (XLVIII)

5 g Acetyl-Sulfonamid XLVII (15 mMol) werden mit 50 ml 2n-Natronlauge 1 Stunde lang am Rückflußkühler zum Sieden

erhitzt. Nach dem Abkühlen wird tropfenweise mit Salzsäure neutralisiert, das ausfallende Rohprodukt abgesaugt, mit überschüssiger gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung verrieben, abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Das so gereinigte Produkt wird aus Wasser umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Fp. 250 - 252°

Ausbeute: 3,9 g (89 % d. Th.)

$C_{11}H_{13}N_5O_3S$ (295,3)

Ber:		Gef:	
C	44,74 %	C	43,99 %
H	4,44 %	H	4,29 %
N	23,72 %	N	23,93 %
S	10,85 %	S	10,78 %

1-Phenyl-4-(p-acetylamino-benzol-sulfonamido)-5-methyl-pyrazol-carbonsäure(3)-amid (XLIX)

3 g 1-Phenyl-4-amino-5-methyl-pyrazol-carbonsäure(3)-amid (XXXII) (14 mMol) löst man in 70 ml wasserfreiem Pyridin und versetzt bei 0° mit 4,6 g p-Acetylamino-benzol-sulfochlorid (20 mMol). Nach Stehen über Nacht wird am nächsten Tag 6 Stunden lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie bei der Darstellung der Substanz XLIII.

Das Rohprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Fp. 266 - 267°

Ausbeute: 3,6 g (63 % d. Th.)

$C_{19}H_{19}N_5O_4S$ (413,4)

Ber:	C 55,19 %	Gef:	C 55,12 %
	H 4,64 %		H 4,73 %
	N 16,94 %		N 16,93 %

1-Phenyl-4-(p-amino-benzol-sulfonamido)-5-methyl-pyrazol-carbonsäure(3)-amid (L)

3 g Acetyl-Sulfonamid XLIX (7 mMol) werden mit 25 ml 2n-Natronlauge 1 Stunde lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und das ausfallende Rohprodukt, das aus einem Gemisch von L und seiner freien Carbonsäure besteht, abgesaugt. Zur Entfernung der Carbonsäure wird mehrmals mit gesättigter überschüssiger Natriumhydrogenkarbonatlösung verrieben, abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen.
Das so gereinigte Produkt wird aus Äthanol umkristallisiert.
Farblose Kristalle.
Fp. 188 - 189°
Ausbeute: 1,2 g (44 % d. Th.)
$C_{17}H_{17}N_5O_3S$ (371,4)

Ber:	C 54,97 %	Gef:	C 54,55 %
	H 4,62 %		H 4,49 %
	N 18,86 %		N 18,48 %
	S 8,63 %		S 8,75 %

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese von Sulfonamiden, denen das Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-Ringsystem zugrunde liegt.

Die in der Dissertationsarbeit von H. Markert beschriebene Darstellung von Pyrazolo(4,3-c)pyrazolen aus 3-(bzw. 5-)Methyl-4-dialkylamino-azo-pyrazolen (Triazenmethode) läßt sich grundsätzlich, wie die Versuche in Abschnitt I zeigen, auch mit entsprechenden Monoalkylamino-azo- bzw. Monophenylamino-azo-pyrazolen durchführen. Die Ausbeuten sind jedoch hier wesentlich geringer. Die Darstellung eines 3-Methyl-4-diphenylamino-azo-pyrazols mißlang. Die Synthese der Pyrazolo(4,3-c)pyrazole verläuft über die Dialkylamino-azo-pyrazole optimal.

Während sich das 3-Methyl-4-amino-pyrazol-carbonsäure(5)-amid durch Diazotierung und Kupplung mit Diäthylamin in das Triazen überführen läßt und bei diesem bei der Einwirkung von Acetanhydrid im gewünschten Sinne die Triazengruppe mit der benachbarten 3-Methylgruppe reagiert und sich auf diese Weise die Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3) über das 1,4-Diacetyl-3-(N-acetyl-)carbamido-pyrazolo(4,3-c)pyrazol in guter Ausbeute gewinnen läßt, verläuft die Umsetzung beim 1-Phenyl-4-amino-5-methyl-pyrazol-carbonsäure(3)-amid anders. Bereits bei der Diazotierung dieser Verbindung reagiert die Diazoniumgruppe mit der 3-Carbamido-gruppe unter Bildung des 6-Phenyl-7-methyl-pyrazolo-(4,3-d)-v-triazinons(4). Dieses läßt sich jedoch durch Umsetzung mit Acetanhydrid und anschließende Behandlung mit

Alkali in die gewünschte 1-Phenyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3) überführen.

Das Kernproblem der Arbeit, die Synthese der 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazole, konnte durch den Abbau der Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-carbonsäure(3)-azide mit Acetanhydrid gelöst werden. Auf diese Weise wurden drei Aminoverbindungen synthetisiert, das 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol, das 1,4-Dimethyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol und das 1-Phenyl-pyrazolo(4,3-c)pyrazol. Von diesen ließen sich das 3-Amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol und das 1-Phenyl-3-amino-pyrazolo(4,3-c)pyrazol ohne Schwierigkeit in die Sulfonamide überführen. Die Synthese des 1,4-Dimethyl-3(p-amino-benzol-sulfonamido)-pyrazolo(4,3-c)pyrazols mißlang, da das sehr empfindliche di-methylierte Pyrazolo(4,3-c)pyrazol-Ringsystem bei der Umsetzung mit p-Acetylamino-benzol-sulfochlorid in Pyridin zerstört wurde.

Da Sulfonamid-Derivate der beiden als Ausgangs-Materialien verwendeten 4-Amino-pyrazole, des 3-Methyl-4-amino-pyrazol-carbonsäure(5)-amids und des 1-Phenyl-4-amino-5-methyl-pyrazol-carbonsäure(3)-amids, bisher noch nicht bekannt waren, wurden auch aus diesen Verbindungen Sulfonamide hergestellt.

Bei der pharmakologischen Testung auf bakteriostatische Wirksamkeit erwiesen sich alle vier dargestellten Sulfonamide als in vitro unwirksam.

Als Unterlagen wurden verwendet:

W. Hückel, Pharmazeutische Chemie und Arzneimittelsynthese Band II, (1962)

B. Hellwig, Moderne Arzneimittel, 2. Auflage (1961) und Ergänzungsband (1961 - 64)

R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. V (1957)

L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution (Deutsche Übersetzung von W. Brügel, 1955)

P. Klein, Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriums-Praxis.

Literaturverzeichnis

1.) W. Rückel, Pharmazeutische Chemie und Arzneimittelsynthese, Band II, 650 - 674 (1962)

2.) Ciba Ltd., Brit 889, 146 (1962)
C. A. 57, 15126a (1962)

3.) H. Markert, Dissertation, Erlangen 1962

4.) F. Stolz, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 3849 (1908)

5.) F. Heusler, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 4156 (1891)

6.) O. Naegeli und A. Tyabji, Helv. Chim. Acta, 16, 351 (1933)

7.) H. Lindemann und W. Wessel, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1212 (1925)

8.) H. Vollmann, W. Becker, M. Corell, H. Streeck, Liebigs Ann. Chem. 531, 137 (1937)

9.) M. Goldstein und K. Stern, Helv. Chim. Acta 23, 809 (1940)

10.) L. Claisen und O. Roosen, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 1890 (1891) und Liebigs Ann. Chem. 278, 278 - 279 (1891)

11.) J. Favrel und C. H. R. Z. Jean, Bull. d. l. Societe Chim. de France, (4) 37, 1238 - 41 (1925)

12.) F. Noelting, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 2583, 2579, 2584, (1904)

13.) F. Schmidt, K. Eichenberger, M. Wilhelm, Angewandte Chemie 73, 21 (1961)

14.) L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 168 (1955)

15.) G. T. Morgan und J. Ackermann, J. chem. Soc. (London) 1923, 1311

16.) C. Musante, Gazz. chim. it. 75, 121 - 136 (1945)

Lebenslauf

Am 20. Oktober 1936 wurde ich, Johann Georg Karl Ludwig Fichtner, in Füssen/Allgäu als Sohn des Regierungsbauassessors Georg Fichtner und seiner Ehefrau Luise, geborene Hamm, geboren.

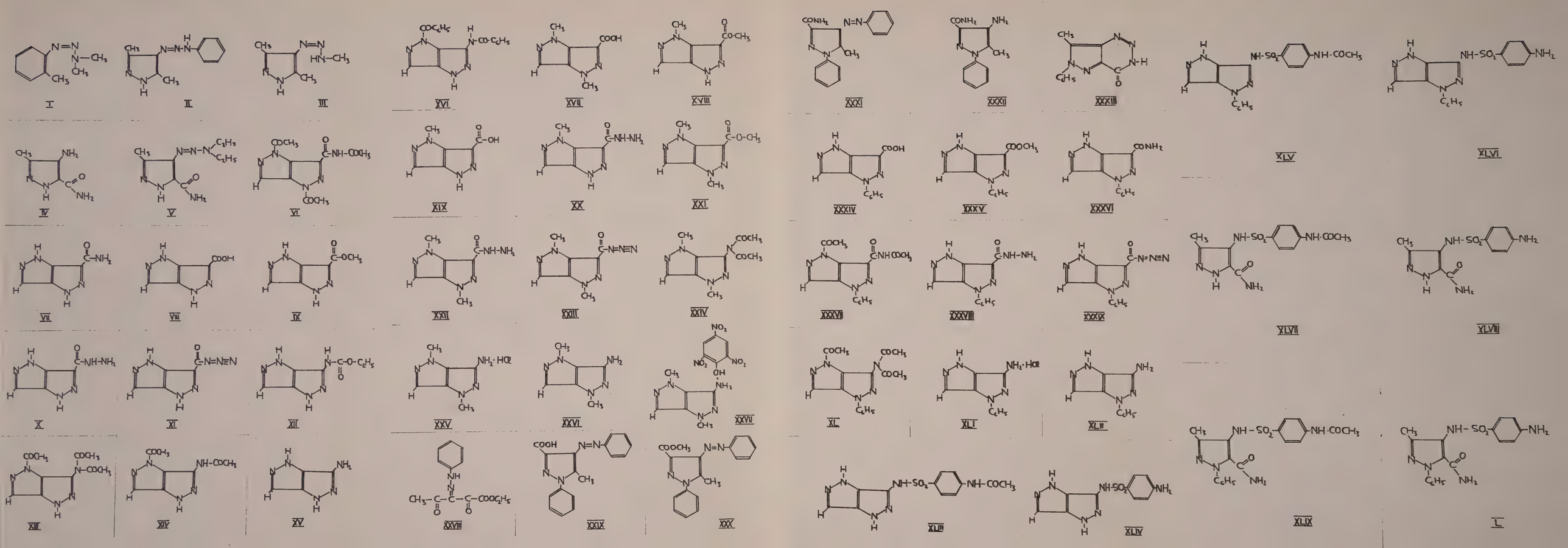
Nach dem Besuch der Volksschule trat ich im September 1946 in das Neue Gymnasium in Bamberg ein und besuchte diese Anstalt bis zur Reifeprüfung im Juni 1956.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Hofapotheke zu Bamberg und Hofapotheke zu Coburg legte ich im September 1958 vor dem Prüfungsausschuß der Regierung von Oberfranken in Bayreuth die pharmazeutische Vorprüfung ab.

Im Wintersemester 1958/59 begann ich an der Universität Freiburg im Breisgau mit dem Studium der Pharmazie, das ich im September 1961 mit der Pharmazeutischen Staatsprüfung abschloß.

Nach einjähriger Tätigkeit als Kandidat der Pharmazie erhielt ich im Oktober 1962 die Approbation als Apotheker.

Im November 1962 begann ich unter der Leitung von Herrn Univ. Professor Dr. Robert Pfleger die vorliegende Arbeit, welche im Juli 1965 ihren praktischen Abschluß fand.


I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
XI
XII
XIII
XIV
XV
XVI
XVII
XVIII
XIX
XX
XXI
XXII
XXIII
XXIV
XXV
XXVI
XXVII
XXVIII
XXIX
XXX
XXXI
XXXII
XXXIII
XXXIV
XXXV
XXXVI
XXXVII
XXXVIII
XXXIX
XL
XLI
XLII
XLIII
XLIV
XLV
XLVI
XLVII
XLVIII
XLIX
L